

Aus der Abteilung für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie des
Deutschen Herzzentrums Berlin
(Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. Roland Hetzer)

HABILITATIONSSCHRIFT

Experimentelle und klinische Untersuchungen über den Gebrauch von Allograft-Material zur in situ-Behandlung von Infektionen im Bereich der Aorta

Zur Erlangung der venia legendi für das Fach Herzchirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Dr.med. Christoph Knosalla
aus Berlin

Präsident: Prof. Dr.rer.nat. Jürgen Mlynek
Dekan: Prof. Dr. med. Joachim W. Dudenhausen
Gutachter: Prof. Dr. med. Marko Turina, Zürich
Prof. Dr.med. Ernst Wolner, Wien

Datum der Einreichung: 29. Juni 2000
Datum der Habilitation: 10. April 2001

Abstract Deutsch

Infektionen im Bereich der Aorta stellen heute noch eine der gravierendsten Komplikationen der rekonstruktiven Gefäßchirurgie dar. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Effektivität von kryokonservierten Aortenallografts bei der in situ-Behandlung einer manifesten Infektion im Bereich der Aorta tierexperimentell zu evaluieren. Dessweiteren sollte die Rolle der im Rahmen der Kryokonservierung zum Zwecke der Dekontamination eingesetzten Antibiotika untersucht werden. Zu diesem Zwecke erfolgte im in vitro-Experiment die Untersuchung der Antibiotikakonzentration im Gewebe sowie die der Freisetzungskinetik. Am Modell einer durch *Staphylococcus epidermidis* RP-62 verursachten Protheseninfektion der infrarenalen Bauchaorta des Hundes konnte eine intrinsische Infektionsresistenz der kryokonservierten Aortenallografts nachgewiesen werden. Jedoch scheint die Antibiotikabehandlung der Allografts für die Optimierung des therapeutischen Effektes essentiell zu sein.

Die Ergebnisse der in vivo-Experimente werden durch die in vitro-Untersuchungen, ebenso wie durch die Analyse der eigenen klinischen Ergebnisse und der in der Literatur publizierten Daten belegt.

Die vorliegende Arbeit kommt zu dem Schluß, daß die Verwendung von kryokonservierten Allografts das Therapiekonzept der Wahl zur Behandlung von Infektionen im Bereich der Aorta darstellt.

Schlagworte: Allograft, Kryokonservierung, Aorteninfektion, mykotisches Aneurysma

Abstract english

Infections of the aorta remain one of the most dreaded complications in reconstructive vascular surgery. The purposes of this study were to evaluate the efficacy of a cryopreserved aortic allograft to treat an established vascular graft infection by the surgical in situ replacement of the infected segment in an animal model, and to investigate the role of antibiotics to decontaminate the allograft during the cryopreservation process.

Furthermore, the tissue concentrations of the antibiotic and the kinetics of desorption were investigated in in vitro experiments.

A model of prosthetic graft infection by *Staphylococcus epidermidis* RP-62 (inserted in the infrarenal aorta) in dogs was developed. By in situ replacement of the infected prosthetic graft with a cryopreserved aortic allograft, this study demonstrated an intrinsic resistance to infection of cryopreserved aortic allografts. However, antibiotic loading of the cryopreserved aortic allografts appeared to be essential to obtain optimal therapeutic effects.

The results of these in vivo experiments were supported by the findings of our in vitro studies, as well by analysis of our own clinical results and by clinical data published in the medical literature.

We conclude that in situ replacement with a cryopreserved allograft is currently the therapy of choice for an aortic infection.

Keywords: allograft, cryopreservation, aortic infection, mycotic aneurysm

Widmung

*Meiner Frau Isabela
und
meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet*

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	11
1.1 Problemstellung	11
1.2 Gebrauch von Allografts in der Vaskularchirurgie und Kardiovaskularchirurgie	12
1.3 Entwicklung von synthetischen Gefäßprothesen	15
1.4 Erregerspektrum der Protheseninfektion	16
1.4.1 Epidemiologische Daten	17
1.5 Nomenklatur und Klassifikation der arteriellen Infektionen	19
1.5.1 Historische Entwicklung	19
1.5.2 Definition und Klassifikation von Protheseninfektionen in der Gefäß- chirurgie	19
1.5.3 Klassifikation von Gefäßinfektionen	23
1.6 Präventionstechniken	24
1.6.1 Forschung zur Antibiotika-Beschichtung von Gefäßprothesen	25
1.7 Pathogenese der Protheseninfektion	28
1.7.1 Mechanismen der Infektionsentwicklung	28
1.7.2 Art des Prothesenmaterials	31
1.7.3 Infektionserreger	31
1.8 Übertragbarkeit des Tiermodells	33
1.8.1 Das Hundemodell	33
1.9 Fragestellung der Arbeit	36
2 Material und Methoden	37
2.1 In vivo-Untersuchung am Tiermodell	37
2.1.1 Auswahl der Tiere und Tierhaltung	37
2.1.2 Graft-Material	37
2.1.3 Infektionserreger	37
2.1.4 In vitro-Kolonisation der Gefäßprothesen	38
2.1.5 Gewinnung der Aortenallografts (Spenderoperation)	38
2.1.5.1 Vorbereitung und Anästhesie	39
2.1.5.2 Entnahme der Aortenallografts	40
2.1.6 Zubereitung der Allografts	42

	7
2.1.7 Kryokonservierung.....	43
2.1.8 Infrarenaler Bauchaortenersatz	44
2.1.8.1 Vorbereitung und Anästhesie.....	44
2.1.8.2 Operation.....	44
2.1.9 Beschreibung der makroskopisch-anatomischen Veränderungen	48
2.1.10 Histologische Beschreibungen	48
2.1.11 Mikrobiologische Untersuchungen	48
2.1.12 Experimentelles Protokoll.....	49
2.1.13 Statistische Analyse	50
2.2 In vitro-Untersuchungen.....	51
2.2.1 Gewinnung der Allografts.....	51
2.2.2 Zubereitung der Allografts.....	51
2.2.3 Kryokonservierung.....	51
2.2.4 Versuchsprotokoll der Vancomycinfreisetzung aus den Aortenallografts.....	51
2.2.4.1 Verarbeitung der Allograftfragmente zur Vancomycin-Bestimmung.....	52
2.2.4.2 High-performance liquid Chromatographie (HPLC)	52
2.2.4.3 Fluorescence Polarisation Immunoassay (FPIA)	52
2.2.4.4 Versuchsprotokolle der Vancomycin-desorption	53
3 Ergebnisse	54
3.1 In vivo-Untersuchungen	54
3.1.1 In vitro-Kolonisierung der Polyesterprothesen	54
3.1.2 Makroskopisch-anatomische Befunde	55
3.1.3 Mikroskopische Befunde	58
3.1.4 Bakteriologische Untersuchungen	62
3.2 In vitro-Untersuchungen.....	64
3.2.1 Vancomycinkonzentration in der Kryokonservierungslösung.....	64
3.2.2 Vancomycinkonzentration in den Waschlösungen	64
3.2.3 Vancomycinkonzentration in den porcinen Aortenallografts	64
3.2.4 Freisetzung von Vancomycin aus den porcinen Aortenallografts	64
4 Diskussion.....	67
4.1 In vivo-Untersuchung	67
4.1.1 Relevanz des Versuchsmodells.....	67

	8
4.1.2 Protokoll der Kryokonservierung.....	67
4.1.3 Eigene Ergebnisse	68
4.1.4. Ergebnisse anderer Studien	70
4.2 In vitro-Untersuchungen	71
4.2.1 Eigene Ergebnisse	71
4.2.1.1 Nachweismethoden von Vancomycin	72
4.2.1.2 Limitation der Untersuchung.....	73
4.2.2 Ergebnisse anderer Studien.....	73
4.3 Beantwortung der Fragestellung der Arbeit.....	75
5 Klinischer Einsatz von Aortenallografts zur Behandlung von Infektionen im Bereich der Aorta am Deutschen Herzzentrum Berlin.....	78
6 Material und Methoden	79
6.1 Voroperationen und prädisponierende Faktoren.....	79
6.2 Lokalisation der Infektion.....	81
6.3 Bakteriologische Befunde	83
6.4 Technik der Kryokonservierung	83
6.5 Operationstechniken	84
7 Ergebnisse	97
8 Diskussion.....	101
8.1 Infektionsbehandlung im Bereich der thorakalen Aorta.....	101
8.1.1 Extraanatomische Techniken	101
8.1.2 In situ-Rekonstruktionstechniken im Bereich der thorakalen Aorta ohne Aortenallograft	103
8.1.3 In situ- Rekonstruktion mit Aortenallograft.....	104
8.1.3.1 Eigene Ergebnisse.....	104
8.1.3.2 Ergebnisse anderer Studien.....	105
8.1.3.3 Schlußfolgerung.....	107
8.2 Infektionsbehandlung im Bereich der abdominalen Aorta	108
8.2.1 Extraanatomische Techniken	109
8.2.2 In situ-Rekonstruktion ohne Aortenallograft	110
8.2.3 In-situ Rekonstruktion unter Verwendung eines Aortenallografts	111

	9
8.2.3.1 <i>Eigene Ergebnisse</i>	111
8.2.3.2 <i>Ergebnisse anderer Studien</i>	112
8.3 Antibiotikatherapie	113
8.4 Langzeitergebnisse.....	113
9 Ausblick und Gesamtauswertung	115
10 Zusammenfassung	117
11 Literaturverzeichnis	119
Danksagung.....	167
Selbstständigkeitserklärung.....	168

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
AKE	Aortenklappenersatz
Ca	Kalzium
CaCl ₂	Kalziumdichlorid
Cl	Chlorid
DSMO	Dimethylsulfoxid
ELAM-1	Endothelial leucocyte adhesion molecule-1
FPIA	Fluorescence Polarisation Immunoassay
HPLC	High-performance liquid Chromatographie
HTX	Herztransplantation
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1
IDDM	Insulin dependent Diabetes Mellitus
KBE	Koloniebildende Einheiten
KG	Körpergewicht
Kg	Kilogramm
Mg	Magnesium
MgCl ₂	Magnesiumdichlorid
MHC	Major histocompatibility complex
MHK	Minimale Hemmkonzentration
Na	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
NS	Nicht signifikant
<i>P</i>	Probability
PH	Wasserstoffionenkonzentration
PTFE	Polytetrafluor-ethylene
PVE	Prosthetic valve endocarditis
<i>S.aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SBA	Schafsblutagar
S.C.O.T	Solution de Transport et de Conservation d'Organ et de Tissue pour la Transplantation
<i>S.epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
TSB	Trypticase sojabouillon
VCAM-1	Vascular cellular adhesion molecule-1

*Certains pensent
la chirurgie est immunologie et hémodynamique.
Mais ce n'est pas vrai:
la chirurgie est surtout la chirurgie.
Edouard Kieffer, Paris 5.12.1996*

1. Einleitung

1.1 Problemstellung

Protheseninfektionen stellen auch heute noch eine der gravierendsten Komplikationen der rekonstruktiven Gefäßchirurgie dar, insbesondere wenn die Aorta betroffen ist. Trotz optimierter chirurgischer Technik und einer adäquaten systemischen Antibiotikaphylaxe ist weiterhin mit einer Inzidenz zwischen 1 und 6% zu rechnen (BUNT et al., 1983; LORENTZEN et al., 1985; O'HARA et al., 1986). Auch nach kontinuierlicher Verbesserung der Resultate während des letzten Jahrzehnts sind Protheseninfektionen immer noch mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden (REILLY et al., 1987; SCHMITT et al., 1990; YEAGER et al., 1990). Die unzufriedenstellenden Ergebnisse extraanatomischer Behandlungsverfahren (BACOURT et al., 1992), insbesondere die hohen Amputationsraten sowie das ungelöste Problem der Aortenstumpfraktur (sog. *aortic stump blow-out*), haben zu dem Bemühen geführt, in situ-Rekonstruktionstechniken unter Verwendung von prothetischen (WALKER et al., 1987; BANDYK et al., 1991b; TORSELLO et al., 1993), autologen (EHRENFELDT et al., 1979; QUIÑONES-BALDRICH u. GELABERT, 1990; CLAGETT et al., 1993) oder allogenen Materialien (KIEFFER et al., 1993) zu entwickeln. Die Infektionsresistenz stellt dabei einen immanenten Bestandteil der theoretischen Definition eines idealen Gefäßsubstitutes dar.

Die von Kieffer 1993 publizierte Studie an 43 Patienten, bei denen am Hôpital Pitié-Salpêtrière in Paris, Frankreich sogenannte „frische“, bei 4°C konservierte Aortenallografts in situ implantiert wurden, stellt einen wichtigen Fortschritt in der Behandlung von Protheseninfektionen dar (KIEFFER et al., 1993). Zum einen gelang es, die perioperative Letalität auf 12% zu senken, zum anderen konnten Amputationen komplett vermieden werden. Dies ist ein Ergebnis, das weltweit bis zu diesem Zeitpunkt in keiner Studie erreicht worden war.

Die Konservierung bei einer Temperatur von 4°C stellt jedoch kein optimales Verfahren dar. Die auf vier Wochen limitierte Lagerungsdauer läßt weder die Einrichtung einer Gewebebank, noch ein Matching der Blut- oder Histokompatibilität zwischen Spender und Empfänger zu. Auch kann eine eventuelle Virusübertragung durch das Transplantat nicht sicher ausgeschlossen werden (KOSKAS et al., 1996). Die Technik der Kryokonservierung scheint ein geeignetes Verfahren zur Lösung dieser Probleme zu sein.

Bis heute sind die klinischen Erfahrungen mit kryokonservierten Allografts zur Behandlung von Infektionen der Aorta noch auf relativ kleine Patientenzahlen beschränkt (MESTRES et al., 1995; KNOSALLA et al., 1996; VOGT et al., 1996; CHIESA et al., 1998; DESGRANGES et al., 1998). Die experimentelle Evaluierung ihrer Effizienz bei der in situ-Behandlung liegt bislang noch nicht vor.

1.2 Gebrauch von Allografts in der Vaskularchirurgie und Kardiovaskularchirurgie

Der Gebrauch von Allograftmaterial in der Gefäßchirurgie stellt kein neues Konzept dar. Bereits 1912 berichtete Alexis Carrel aus Chicago über die Zweijahresoffenheitsdauer eines venösen Allografts, das er in die thorakale Aorta eines Hundes implantiert hatte (CARREL, 1912). Seit 1902 hatte er zusammen mit Guthrie durch experimentelle Arbeiten über Gefäßanastomosen die technischen Voraussetzungen für diesen Eingriff geschaffen.

Für seine bahnbrechenden Arbeiten auf dem Gebiet der Gefäß- aber auch der Transplantationschirurgie ist Alexis Carrel 1912 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet worden.

Erst 37 Jahre später wurde das Konzept klinisch aufgegriffen. 1948 berichtete Gross - nachdem er experimentelle Vorarbeiten zur Konservierung und Transplantation arterieller Allografts an Hunden vorgenommen hatte - über die ersten Implantationen von arteriellen Allografts bei 12 Patienten (GROSS et al., 1948): drei zur Korrektur einer Coarctatio aortae und neun modifizierte Blalock-Taussig-Operationen mit einem homologen Transplantat zwischen der linken A. subclavia und linken A. pulmonalis zur Behandlung einer Fallot'schen Tetralogie. Den erstmaligen Ersatz der Bauchaorta publizierten Oudot und Dubost unabhängig voneinander im Jahre 1951 (OUDOT, 1951; DUBOST et al., 1951). Der Gebrauch von arteriellen Allografts ermöglichte in den 50er Jahren eine rasche

Entwicklung der Gefäßchirurgie; so wurde die arterielle Verschlusskrankheit nicht nur auf aorto-iliakalem (OUDOT, 1951; SWAN, 1952), sondern auch auf ilio-femoralem (CRAWFORD u. DE BAKEY, 1955; SZILAGYI und OVERHULSE, 1955; SZILAGYI et al., 1956; DE BAKEY et al., 1957; SZILAGYI et al., 1957; DE BAKEY et al., 1958; DETERLING, 1958; CRAWFORD et al., 1960; MEADE et al., 1966; SZILAGYI et al., 1970) und femoro-kruralem Niveau (COOKE et al., 1953; WARREN, 1954; CRAWFORD und BAKEY, 1955; SHAW und WHEELOCK, 1955; SZILAGYI et al., 1956; HUMPHRIES et al., 1957; SZILAGYI et al., 1957; DE BAKEY et al., 1958; HOHF et al., 1958; HUMPHRIES et al., 1959; WARREN u. VILLAVIVENCIO, 1959; CRAWFORD et al., 1960; TAYLOR, 1962; MEADE et al., 1966; SZILAGYI et al., 1970) behandelbar. Als weitere Indikationen fanden sich neben der von Gross initiierten Behandlung der Coarctatio aortae und der Fallot'schen Tetralogie, auch die der arterio-venösen Fisteln (SEELEY et al., 1952), der falschen Aneurysmen (SCHAFER u. HARDIN, 1952; CRAWFORD, et al., 1955a; CRAWFORD, et al., 1955b) und der Gefäßtraumata (SEELEY et al., 1952).

Die initial guten Ergebnisse lösten eine Reihe von experimentellen und klinischen Arbeiten zur Gewebeskonservierung aus.

Als Konservierungsverfahren kamen dabei zur Anwendung:

1. die Lagerung in einer 4°C kalten flüssigen Lösung, die eine Verwendungsdauer der Gefäße von bis zu 6 Wochen erlaubte (CARREL u. GUTHRIE, 1906; GROSS et al., 1949),
2. die Tiefkühlagerung bei -20°C, für die eine unbegrenzte Lagerungsdauer angenommen wurde (EASTCOTT u. HUFNAGEL, 1950),
3. Lyophilisation (Gefriertrocknung), die eine unbegrenzte Haltbarkeit ermöglichte (MARRANGONI u. CECCHINI 1951; LINDER, 1955).

Die Art der Konservierung blieb jedoch ohne sicheren Einfluß auf die Wertigkeit der arteriellen Grafts. In keinem Fall wurde eine echte Viabilität der konservierten Allografts nachgewiesen.

So wich dem anfänglichen Enthusiasmus alsbald Ernüchterung, als Komplikationen wie Aneurysmabildungen, Kalzifikationen und Graftthrombosen (BARNER u. DE WEESE, 1967; KNOX u. MILLER, 1970), die unabhängig von der Konservierungstechnik

auftreten, evident wurden. Diese Beobachtungen sowie die einsetzende Entwicklung synthetischer Gefäßprothesen, die nicht der aufwendigen Logistik der Allografts bedurften, führten dazu, daß das Konzept in den 60er Jahren verlassen wurde. In seiner retrospektiven Analysen der Erfahrung mit arteriellen Allografts stellte Szilagyi „...die Unfähigkeit als vaskuläre Substitute zu dienen...“ fest (SZILAGYI et al., 1970).

Während der Gebrauch der arteriellen Allografts in der Gefäßchirurgie aufgegeben wurde, demonstrierte Gordon Murray 1956 in Toronto durch die Implantation einer allogenen Aortenklappe in die Aorta descendens bei einem Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz, daß Aortenallografts grundsätzlich zur Behandlung von Aortenklappenerkrankungen geeignet sind (MURRAY, 1956). In einer späteren Publikation berichtete Kerwin über das 6-Jahres Follow-up dieses Patienten (KERWIN et al., 1962). Die erste orthotope Implantation einer allogenen Aortenklappe wurde im Juli 1962 von Donald Ross in London (ROSS, 1962) in Einzelnahttechnik nach Duran und Gunning durchgeführt (DURAN u. GUNNING, 1962). Unabhängig hiervon führte im August 1962 Brain G. Barratt-Boyes am Green Lane Hospital in Auckland, Neuseeland, die orthotope Implantation eines Aortenallografts in Doppelnahttechnik durch (BARRATT-BOYES, 1964). Als weitere Indikation führte Ross 1966 die Rekonstruktion des rechtsventrikulären Ausflußtraktes mittels Aortenallografts ein (ROSS und SOMMERVILLE, 1966). 1967 führte Ross die Autotransplantation der Pulmonalklappe (sog. Ross-Procedure) zur Behandlung von Aortenklappenerkrankungen ein (ROSS, 1967). Die Pulmonalklappe wurde entweder mit einem Aorten- oder Pulmonalis-Allograft rekonstruiert. Ross nahm an, daß das Pulmonalis-Autograft seine Viabilität erhalte. Somit sollten bessere Langzeitergebnisse möglich sein, und das Wachstumspotential erhalten bleiben, was bei der Operation von Kindern von besonderer Bedeutung ist.

Anfangs wurden die Klappen unter sterilen Bedingungen gewonnen und innerhalb weniger Tage oder Wochen transplantiert. Aus logistischen Gründen wurden sie bald auch unsteril explantiert und mittels β -Propiolacton, Ethylenoxid oder Bestrahlung sterilisiert (HOEKSIMA et al., 1967; KARP und KIRKLIN, 1969; PACIFICO et al., 1972). Die Allografts wurden dann in einer Hank'schen Salzlösung bei 4°C oder nach Gefriertrocknung aufbewahrt (BARRATT-BOYES, 1965). Wegen der hohen Rate an Taschenklappenrupturen schlug 1971 Barratt-Boyes die Antibiotikasterilisation vor (BARRATT-BOYES, 1971). Die Kryokonservierung wurde von O'Brien 1975 eingeführt und ermöglichte eine signifikante Verbesserung der Langzeitergebnisse (O'BRIEN et al.,

1987). Auch heute noch stellen kryokonservierte Aortenallografts bei der komplizierten Aortenklappenendokarditis das Behandlungsverfahren der Wahl dar (KNOSALLA et al., 2000a).

1.3 Entwicklung von synthetischen Gefäßprothesen

Die Entwicklung synthetischer Gefäßprothesen geht auf die Arbeiten von Voorhees und Mitarbeitern im Jahre 1952 zurück. Bei der experimentellen Arbeit an einem Hundmodell für den Herzklappenersatz beobachteten sie die Beschichtung von chirurgischen Seidennähten mit einem glänzenden thrombusfreien Film. Diese Beobachtung führte zu dem Konzept der *Biokompatibilität*, der Tatsache, daß Materialien in die kardiovaskuläre Zirkulation eingebracht werden können, ohne zu einer nennenswerten Rejektion oder Thrombosierung zu führen. Auf dieser Grundlage erfolgte die Entwicklung von synthetischen Gefäßprothesen. Die ersten röhrenförmigen arteriellen Gefäßprothesen wurden aus Vinyon“N“ gefertigt und in die Aorta von Hunden implantiert (VOORHEES et al., 1952). Spätere Untersuchungen an den explantierten Prothesen zeigten die Bildung einer Neointima aus Fibrin und Kollagenfasern. Kurze Zeit später erschienen die ersten klinischen Implantationen, und die Forschung nach dem „idealen“ Gefäßsubstitut setzte ein (CALLOW, 1982). Die Entwicklung schloß verschiedene Textilverbindungen, wie Teflon, Orlon, oder Dacron ein. Neben der Variation der Materialien wurden verschiedenen Konstruktionstechniken erprobt: Weben, Stricken, Plissierung (*crimping*, eingeführt von EDWARDS, 1955) oder Velour (Vollmar, 1996).

Die nächste Generation synthetischer Gefäßprothesen stellen die sogenannten Biohybride oder biosynthetischen Prothesen dar, die typischerweise aus proteinbeschichtetem Dacron bestehen. Als Proteine wurden Albumin (LYMAN et al., 1974), Gelatine (DRURY et al., 1987) und Kollagen (QUÍÑONES-BALDRICH et al., 1986) eingesetzt. Diese Beschichtung vermindert die Porosität und Koagulabilität. Das persistente Problem der Graftthrombose bei Prothesen < 6 mm führte zu Modifikationen, im wesentlichen mit der Beschichtung durch antithrombolytische Moleküle oder Endothelzellen (*endothelial cell seeding*), die auf die Versuche von Mansfield im Jahr 1968 zurückgehen (ZILLA u. DEUTSCH, 1991).

Das prinzipielle Problem all dieser Gefäßsubstitute bleibt die mangelnde Resistenz gegen Infektionen und die Neigung zur Thrombenbildung.

1.4 Erregerspektrum der Protheseninfektion

Die Kenntnis der für eine Protheseninfektion in Frage kommende Keime und ihrer Charakteristika ist von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung von präventiven und therapeutischen Maßnahmen. Im folgenden soll zunächst auf die epidemiologische Verteilung der wichtigsten Keime eingegangen werden. Die Beschreibung ihrer Charakteristika wird im Zusammenhang mit der Pathophysiologie in Kap. 1.7.3. abgehandelt

1.4.1 Epidemiologische Daten

Das Spektrum der für eine Protheseninfektion verantwortlichen Keime unterliegt einem ständigen Wandel, der in Abbildung 1 für die Jahre 1959-1997 zusammengefaßt wird.

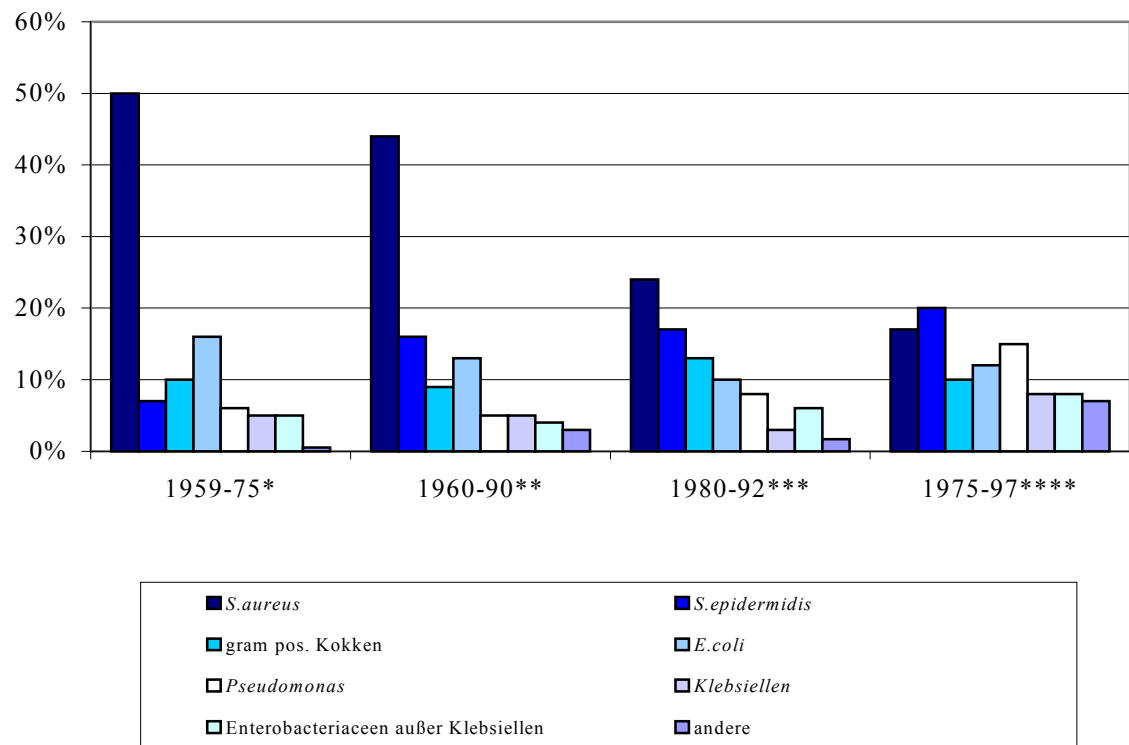


Abb. 1: Bakteriologische Befunde der Protheseninfektionen in Abhängigkeit von der Untersuchungsperiode

- * Kumulative Häufigkeit aus 193 Fällen von Protheseninfektionen (SCHRAMMEL u. CREECH, 1959; SHAW u. BAUE, 1963; HOFFERT et al., 1965; FRY u. LINDENAUER, 1967; JAVID et al., 1962; GOLDSTONE u. MOORE, 1974; JAMIESON et al., 1975; LIEKWEG u. GREENFIELD, 1977; BUNT et al., 1983)
- ** entsprechend den Serien zwischen 1960 bis 1990 zusammengefaßt von BANDYK et al., 1991
- *** entsprechend den Serien zwischen 1980 und 1992 zusammengefaßt von YEAGER u. PORTER, 1993
- **** Kumulative Häufigkeit aus 376 Fällen von Protheseninfektionen (SEABROCK, 1990; CALLIGARO u. VEITH, 1991; CHERRY et al., 1992; KIEFFER et al., 1993; SANTINI et al., 1993; SHARP et al., 1994; NEVELSTEEN et al., 1995; HANNON et al., 1996)

Der am häufigsten nachgewiesene Keim in den bis heute publizierten Serien von Protheseninfektionen ist *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Bei Infektionen von Prothesen, die zwischen 1955 und 1967 implantiert wurden, fand er sich gar in 67-100% der Fälle (SCHRAMMEL u. CREECH, 1959; JAVID et al., 1962; HOFFERT et al., 1965; FRY u. LINDENAUER, 1967). Die Analyse von 193 Protheseninfektionen zwischen 1959 und 1975 erlaubt es, das Keimspektrum dieser Epoche näher zu definieren (Abb.1). Zu dieser Zeit wurde *S. aureus* in 50% aller Infektionen nachgewiesen. Die zweithäufigsten Mikroorganismen waren Enterobacteriaceen. *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) wurde hingegen nur selten nachgewiesen. Bei den berichteten Fällen handelte es sich vorwiegend um Frühinfektionen, die klinisch - sowohl lokal wie generalisiert - apparent verliefen. Die Interpretation dieser Befunde ist aber nur unter zwei Einschränkungen möglich. Zum einen war die Anzahl der publizierten Fälle gering. In einem Review der Literatur im Jahre 1965 berichtete Hoffert von 41 Fällen (HOFFERT et al., 1965), während zwölf Jahre später Liekweg und Greenfield nur 178 Fälle in der Literatur der Jahre 1959-1974 fanden (LIEKWEG u. GREENFIELD, 1977). Zum anderen wurde die Anzahl negativer Keimbefunde und polybakterieller Infektionen nicht analysiert.

Nach 1975 blieb *S. aureus* der am häufigsten nachgewiesene Keim, jedoch wurde *S. epidermidis* bereits in steigender Frequenz isoliert. 1974 wiesen Goldstone und Moore erstmals auf die zunehmende Bedeutung von *S. epidermidis* Infektionen und die Assoziation mit Prothesenspätinfektionen hin (GOLDSTONE u. MOORE, 1974). Diese Entwicklung spiegelt sich in der Analyse der Publikationen zwischen 1960 und 1990 wieder. *S. epidermidis* wurde hier bereits in 16% isoliert. 1985 berichtete Lorentzen über 62 Protheseninfektionen aus einer Serie von 2411 Patienten, bei denen in 27.4% *S. epidermidis* nachgewiesen wurde (LORENTZEN et al., 1985). Im gleichen Jahr berichtete Bandyk über eine Serie von 30 Infektionen von aorto-femorale Prothesen, von denen 83% als Spätinfektionen auftraten. In 60% der Fälle fand sich *S. epidermidis* (BANDYK et al., 1984).

In der Datenanalyse der letzten Jahre zeigt sich ein neues Verteilungsmuster. Staphylokokken sind nach wie vor die häufigsten Keime, wobei sich die Inzidenz von *S. aureus* und *S. epidermidis* etwa entspricht. Jedoch werden gramnegative Keime in zunehmendem Maße isoliert (LAW, 1992). Diese werden überwiegend durch *Escherichia*

coli und an zweiter Stelle durch *Pseudomonas*-Stämme präsentiert. Die Zunahme der Frequenz ist möglicherweise auch durch die Zunahme von polybakteriellen Infektionen begründet (LAW, 1992; BANDYK u. ESSES, 1994). Der Anteil negativer Kulturergebnisse ist sehr variabel und abhängig von der mikrobiologischen Technik (BERGAMNINI et al., 1989). Wird eine adäquate Technik, insbesondere die mechanischen Destruktion des bakteriellen Mikrofilms, angewandt, läßt er sich relativ gering halten (BANDYK et al., 1984; TOLLEFSON et al., 1987; BERGAMINI et al., 1989; SEABROOCK et al., 1990). Umgekehrt ist bei Nichtanwendung dieser Technik mit einem Anteil von 33% negativen Kulturergebnissen zu rechnen (SHARP et al., 1994).

1.5 Nomenklatur und Klassifikation der arteriellen Infektionen

1.5.1 Historische Entwicklung

Die Erstbeschreibung einer Gefäßinfektion findet sich im 16. Jahrhundert und geht auf Ambroise Paré zurück. Er berichtete über eine Arterieninfektion, die durch eine Kriegsverletzung aufgetreten war, und empfahl die Exzision des betroffenen Gefäßes und deren Ligatur (MOORE, 1997). 1844 wies Rokitansky erstmals auf den Zusammenhang einer Arterieninfektion und der Ausbildung eines Aneurysmas hin (ROKITANSKY, 1844). Zwar beschrieb Koch 1851 ein Aneurysma der A. mesenterica superior bei einem Patienten mit einer Septikämie (KOCH, 1851), doch war es Sir William Osler, der 1885 in seiner berühmt gewordenen Gulstonian Lecture vor dem Royal College of Physicians den ersten dokumentierten Fall von multiplen Aneurysmen der thorakalen Aorta, bei einem Patienten mit „maligner“ Endokarditis der Aortenklappe beschrieb (OSLER, 1885). Bei der Umschreibung der Aneurysmaform führte er den Begriff des „mykotischen“ Aneurysmas ein.

1.5.2 Definition und Klassifikation von Protheseninfektionen in der Gefäßchirurgie

Die systematische Analyse von Infektionsrisiken und therapeutischen Möglichkeiten setzt eine exakte Definition und Klassifikation der Infektionsstadien von Protheseninfektionen voraus.

Die Tatsache jedoch, daß Protheseninfektionen ein, wie Bandyk und Esseses es bezeichneten, heterogenes „*spectrum of disease*“ darstellen, hat zu einer Reihe von Klassifikationen geführt (BANDYK et al., 1994).

Eine frühe, auf umfangreichen und detaillierten Analysen der Infektionsursachen von 3347 Patienten, die sich über einen Beobachtungszeitraum von 20 Jahren verschiedenen gefäßrekonstruktiven Eingriffen unterzogen, beruhende Klassifikation (Tab.1), wurde 1972 von Szyilagyi vorgeschlagen (SZYILAGYI et al., 1972). Sie erfolgte vorwiegend unter morphologischen Gesichtspunkten und ist auch heute noch die wohl am häufigsten gebrauchte.

Tabelle 1: *Klassifikation postoperativer Infektionen bei gefäßrekonstruktiven Eingriffen nach Szyilagyi et al. (1972)*

Grad I Oberflächlicher kutaner Infekt

Grad II Oberflächlicher kutaner Infekt unter Einbeziehung der Subcutis
(aber epifaszial)

Grad III Tiefer Infekt: subfaszial unter Einbeziehung des Transplantats und
eventuell seiner Anastomosen

Eine weitere Differenzierung des tiefen Infektes (entsprechend Grad III) nach Blutung, Thrombose des Grafts oder Septikämie, wie von Samson (SAMSON et al., 1988) oder Zühlke und Harnoss (ZÜHLKE u. HARNOSS, 1988) vorgeschlagen, hat sich nicht allgemein durchgesetzt (VOLLMAR, 1996).

Den mikrobiologischen Befunden in Abhängigkeit vom zeitlichen Auftreten einer Protheseninfektion und der Beteiligung des Digestivtraktes trägt die von Bandyk vorgeschlagene Einteilung Rechnung (Tab. 2) (BANDYK, 1991a). Frühauftretende entero-prothetische Fisteln werden von ihr nicht berücksichtigt.

Tabelle 2: Klassifikation von Protheseninfektionen nach Bandyk (1991)

	Zeitintervall nach Implantation	Mikroorganismen
Periprothetische Infektion	Früh (<4 Monate)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas</i>
	Spät (>4 Monate)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Entero-paraprothetische Fistel	Spät	<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Bacteroides</i>
Aorto-digestive Fistel	Früh	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
	Spät	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>

Die wohl detaillierteste Klassifikation, die von der französischen l'Association Universitaire de Recherche en Chirurgie unter der Leitung von Prof. Goëau-Brissonnière erarbeitet wurde (Tab. 3), vereinigt klinische, mikrobiologische und histologische Kriterien (ASSOCIATION UNIVERSITAIRE DE RECHERCHE EN CHIRURGIE, 1996).

Tabelle 3: *Klassifikation der l'Association Universitaire de Recherche en Chirurgie (1996)*

I Innerhalb der ersten drei Monate:

Stadium 0: keine Infektion; normale Wundheilung

Stadium 1: Infektion unwahrscheinlich; Präsenz eines der folgenden Kriterien bei negativem Keimnachweis: Inflammation, Hämatom, Lymphozele, Hautnekrose.

Stadium 2: Weichteilinfekt über einer wahrscheinlich nicht infizierte Prothese; Präsenz eines der folgenden Kriterien: Stadium 1 mit positiven Kulturen aus den Weichteilen, purulenter Erguß; ohne Vorhandensein eines der Kriterien des Stadiums 3

Stadium 3: Infizierte Prothese: Präsenz mindestens eines der folgenden Kriterien: purulentes Sekret im unmittelbaren Kontakt zur Prothese, positiver mikrobiologischer Befund aus dem periprothetischen Gewebe oder der Prothese (direkter Nachweis und/oder Kultur), histologische Zeichen einer Infektion im Bereich der Prothese oder des periprothetischen Gewebes (alterierte polymorphkernige Zellen)

II Nach dem dritten Monat postoperativ ist eine Protheseninfektion durch die Kriterien des Stadiums 3 definiert.

1.5.3 Klassifikation von Gefäßinfektionen

Wie für Protheseninfektionen wurden auch für Gefäßinfektionen mehrere Klassifikationen entwickelt. 1977 schlugen Patel und Johnston eine Klassifikation der mykotischen Aneurysmen vor (Tab. 4), die den vorbestehenden Gefäßstatus und die Infektionsquelle berücksichtigt (PATEL u. JOHNSTON, 1977).

Tabelle 4: Klassifikation mykotischer Aneurysmen nach Patel und Johnston (1977)

Präexistenter Gefäßstatus	Infektionsquelle
Atheromatöse oder normale Arterie	Infektion intravaskulären Ursprungs
Aneurysma	Embolie
Arterielle Prothese	Septikämie
	Endocarditis
	Infektion extravaskulären Ursprungs
	Ausbreitung einer lokalanliegenden Infektion
	Iatrogen

Wilson und Mitarbeiter schlugen 1978 eine Einteilung der Gefäßinfektionen in vier Kategorien vor: Mykotische Aneurysmen, infizierte Aneurysmen, bakterielle Arteritis und infizierte posttraumatische falsche Aneurysmen (WILSON et al., 1978).

Die Autoren präzisierten diese Gruppen in Abhängigkeit der Ätiologie, des Geschlechts, des Alters, der Inzidenz, der Anzahl, der klinischen Zeichen, der Bakteriologie und der Mortalitätsrate. Obwohl die beiden Klassifikationen die Mehrzahl der klinischen Bilder abdecken, berücksichtigen sie nur unzureichend die Infektionsmechanismen, so daß Moore die Wilsonsche Klassifikation wie folgt weiterentwickelte (Tab. 5) (MOORE, 1997).

Tabelle 5: Klassifikation arterieller Infektionen nach Moore, 1997

- Mykotische Aneurysmen
- Bakterielle Arteritis
- Arteritis durch eine benachbarte Infektion
- Infiziertes Aneurysma
- Extension einer Protheseninfektion

Die Vielzahl der Klassifikationen weist auf die Problematik hin, die mit der Interpretation und der systematischen Analyse der in der Literatur publizierten klinische Daten verbunden ist.

Das heutige Verständnis der Pathophysiologie, sowie des Einsatzes prophylaktischer und therapeutischer Maßnahmen sind umfangreichen experimentellen Untersuchungen zu verdanken.

1.6 Präventionstechniken

In klinischen und experimentellen Untersuchungen konnten eine Reihe von präventiven Maßnahmen für Wund- und Protheseninfektionen identifiziert werden. 1983 wies Casey und Mitarbeiter auf die Korrelation der immunologischen und nutritiven Situation des Patienten mit Wundkomplikationen in der Gefäßchirurgie hin (CASEY et al., 1983). Cruse demonstrierte die Bedeutung der Dauer der präoperativen Hospitalisierung, die bei den sogenannten sauberen Eingriffen von 1.2% bei einem Tag, über 2.1% bei einer Woche auf 3.4% bei zwei Wochen stieg (CRUSE, 1980). Dies ist als Folge der Kolonisation der Haut des Patienten mit nosokomialen Keimen zu verstehen (ZÜHLKE u. HARNOSS, 1988). Die chemische oder elektrische Depilation wurden als effektiv in der Verminderung von Wundinfektionen nachgewiesen (HAMILTON et al., 1977; BALTHAZAR et al., 1982), ebenso wie die Anwendung einer bakteriziden Seifenlösung (CRUSE u. FOORD, 1973). Während in der Kardiochirurgie die perioperative Antibiotikaprophylaxe als Postulat durchgeführt wird, wird ihre Anwendung in der Vaskularchirurgie sowohl experimentell, als auch durch klinische, prospektive Studien unterstützt. 1971 zeigten Moore und Mitarbeiter am Hundemodell die Effektivität einer perioperativen Antibiotikaphylaxe

bei der Implantation einer infrarealen Polyesterprothese gegenüber einer experimentell induzierten Bakteriämie mit *Staphylococcus aureus* (MOORE et al., 1971). 1977 gelangte Wilson zu analogen Resultaten bei xenogenen Transplantaten und Implantationen von Polyesterprothesen (WILSON et al., 1977). 1990 konnten Goëau-Brissonnière und Mitarbeiter experimentell zeigen, daß durch eine Antibiotikaprophylaxe Prothesenspätinfektionen vermieden werden können (GOËAU-BRISSENNIÈRE et al. 1991). In drei prospektiven randomisierten Studien zur Antibiotikaprophylaxe konnte deren Effektivität (KAISER et al., 1978; PITT et al., 1980; HASSELGREN et al., 1984) in Bezug auf die Gesamtinzidenz postoperativer Infektionen nachgewiesen werden. Die daraus zu extrapolierende Wirkung auf Protheseninfektionen ließ sich jedoch nicht explizit zeigen. Dies ist auf ihre geringe Inzidenz, ihr inkonstantes und im Zeitintervall variables Auftreten zurückzuführen (BANDYK et al., 1984; SCHMITT et al., 1990). Der Zusammenhang zwischen einer oberflächlichen Wundinfektion, welche die Haut und Subcutis infiltriert, und einer Protheseninfektion lassen jedoch die Applikation einer systemischen Antibiotikaprophylaxe auch in Hinblick auf eine Protheseninfektion als gerechtfertigt erscheinen (SCHMITT et al., 1990).

1.6.1 Forschung zur Antibiotika-Beschichtung von Gefäßprothesen

Mit dem Ziel, die Inzidenz von Protheseninfektionen zu reduzieren, oder eine Verbesserung der Resultate bei etablierten Protheseninfektionen zu erreichen, wurden Antibiotika-beschichtungen erforscht.

Der erste Bericht über den Effekt des passiven Eindringens eines Antibiotikums in das Prothesenmaterial geht auf Richardson und Mitarbeiter im Jahr 1970 zurück (RICHARDSON et al., 1970). In dieser Studie wurden 5 x 5mm Dacronplättchen in infizierte subcutane Taschen bei Meerschweinchen implantiert. Die mit Antibiotika behandelten Prothesen wurden für 15 Minuten in eine 10%iger Cefaloridin- oder Cefalotinlösung getränkt. Acht Tage später wurden die Prothesen explantiert. Die mit Antibiotika behandelten Prothesen waren in 15% infiziert, die Kontrollprothesen hingegen in 95%. Wenngleich das Versuchsmodell die physiologische Situation nur inkomplett imitiert, so war dies doch die erste Arbeit, die eine Verbesserung der Infektionsresistenz durch Antibiotikaimprägnierung zeigte. Verschiedene Studien haben versucht das Antibiotikum zu finden, das von Gefäßprothesen am besten passiv adsorbiert wird. Powell und Mitarbeiter untersuchten in einem in vivo-Elutionsmodell verschiedene Antibiotika

hinsichtlich ihrer antimikrobiellen Aktivität nach passiver Adsorption (POWELL et al., 1983). In diesen Untersuchungen zeigte Rifampicin nach 24 Stunden noch eine Aktivität von 91%, während für andere Antibiotika (Oxacillin, Cephalosporine der ersten bis dritten Generation, Gentamycin, Tobramycin und Tetracyclin) keine Aktivität mehr nachweisbar war. Die bessere Persistenz der antimikrobiellen Aktivität von Rifampicin nach passiver Adsorption ist auf seine hydrophoben Eigenschaften zurückzuführen (MALASSINEY et al., 1996).

Die in vitro-Resultate konnten in verschiedenen in vivo-Experimenten verifiziert werden. McDougal und Mitarbeiter implantierten mit einer Blut/Rifampicin-Mischung vorbehandelte Prothesen in die infrarenale Bauchorta bei Hunden (McDOUGAL et al., 1986). Unmittelbar postoperativ wurde 10^7 koloniebildende Einheiten *S. aureus* injiziert. Drei Wochen später waren alle mit Antibiotika behandelten Prothesen steril, während 50% der Kontrollprothesen infiziert waren. 1991 berichtete Goëau-Brissonnière über die Möglichkeit, gelatine- beschichtete Dacron-Prothesen mit Rifampicin gegen Infektionen durch Bakteriämien zu schützen (GOËAU-BRISSONNIÈRE et al., 1991). In dieser Studie wurden die Prothesen für 15 Minuten in einer 1mg/ml Rifampicin-Lösung imprägniert. Zwei Tage nachdem die Prothesen als thoraco-abdominaler Aortenbypass implantiert wurden, erfolgte die Injektion von 5×10^5 koloniebildende Einheiten *S. aureus*. Bei den bakteriologischen Analysen, die fünf Tage später durchgeführt wurden, waren die Rifampicin beschichteten Prothesen steril, während alle Kontrollprothesen infiziert waren. 1994 konnte die gleiche Arbeitsgruppe die Effizienz bei der in situ-Behandlung einer *S.epidermidis*-Protheseninfektion belegen (GOËAU-BRISSONNIÈRE et al., 1994). Diese Ergebnisse konnten im gleichen Jahr von Lachapelle und Mitarbeiter bestätigt werden (LACHAPELLE et al., 1994).

Eine weitere Möglichkeit der Antibiotikabindung stellt die Anwendung von antibiotika-haltigen Gewebeklebern dar. Der ersten Bericht findet sich im Jahr 1988, als Shenk und Mitarbeiter den chemischen Klebstoff *N*-Butyl-2-Cyanoacrylat als adhäsives Vehikel zur Bindung von Tobramycin an der Oberfläche von Polytetrafluor-ethylene (PTFE)-Prothese untersuchten (SHENK et al., 1989). Sowohl bei der direkten Kontamination, wie beim in situ-Ersatz von Protheseninfektionen, zeigten die mit dem Tobramycin-Klebstoff behandelten Prothesen signifikant bessere Ergebnisse als die unbehandelten. Die toxischen Eigenschaften von Cyanoacrylaten limitieren jedoch ihre klinische Anwendung (LEHMAN et al., 1966). Um eine Gewebetoxizität zu vermeiden, wurde von Ney eine

Fibrin/Antibiotika-Suspension angewendet (NEY et al., 1990). In dieser Studie wurden PTFE-Prothesen mit einer Lösung von 3×10^8 koloniebildende Einheiten von *Escherichia coli* und *S. aureus* kontaminiert und in Aortenposition bei Hunden implantiert. Die Tiere wurden in drei Versuchsgruppen unterteilt, in der ersten wurden unbehandelte PTFE-Prothesen implantiert, in der zweiten solche mit Fibrinbeschichtung und in der dritten Prothesen, die mit einer Fibrin/Tobramycin-Suspension behandelt worden waren. In beiden Kontrollgruppen fand sich eine persistente Protheseninfektion, während die Prothesen der dritten Gruppe bis zum Versuchsende (17 Tage) überlebten und alle normale Anastomosenverhältnisse zeigten, wobei in 75% der Prothesen positive Kulturergebnisse nachweisbar waren. 1992 berichteten Haverich und Mitarbeiter über ihre Studie zur Beschichtung von Dacron-Prothesen mit einer Fibrin/Gentamycin-Suspension (HAVERICH et al., 1992). Nachdem sie bei in vitro-Experimenten eine antimikrobielle Aktivität für dieses System von bis zu 21 Tagen zeigen konnten, demonstrierten sie im in vivo-Experiment eine signifikant höhere Infektionsresistenz im Vergleich zu nur mit Gentamycin oder unbehandelten Dacron-Prothesen.

Ein weiteres Konzept stellt die Fixierung von Antibiotika an proteinbehandelten Gefäßprothese dar. Hier kommen vor allem Glucosaminoglycan-Keratin, Kollagen und Gelatine zur Anwendung. Die Kombination von Glucosaminoglycan und Keratin stellt eine abbaubare Lösung dar, die in der Lage ist, Antibiotika an Prothesen zu binden. Die Erstbeschreibung geht auf Sobinsky und Mitarbeiter zurück, die experimentell die Kombination von Glucosaminoglycan-Keratin und Cefoxitin untersuchten (SOBINSKY u. FLANIGAN, 1986). Kollagen als antibiotikabindendes Agens wurde von Krajicek eingesetzt (KRAJICEK et al., 1969).

Zum Einsatz von Kollagen zur Verzögerung der Antibiotikafreisetzung liegen zahlreiche experimentelle Erfahrungen vor. Die effektive Freisetzungverzögerung wurde von Greco und Harvey in vitro nachgewiesen (GRECO u. HARVEY, 1982). In dieser Arbeit wurde darüber hinaus mit einer antimikrobiellen Aktivität von bis zu 22 Tagen die Überlegenheit von Rifampicin gegenüber Amikacin und Chloramphenicol bei der Bindung an die Prothese nachgewiesen. Die Resistenz der mit Rifampicin imprägnierten Kollagenprothesen gegenüber Bakterien von *S.aureus* während der ersten 7 Tage post implantationem konnten von Chervu und Mitarbeitern gezeigt werden (CHERVU et al., 1991b),

Die gleiche Arbeitsgruppe konnte experimentell eine signifikante Reduktion der Protheseninfektionsrate bei intraoperativer Kontamination feststellen (COLBURN et al., 1992).

Der zunehmenden Verwendung von gelatinebeschichteten Polyesterprothesen tragen die Untersuchungen von Goëau-Brissonnière und Mitarbeitern Rechnung (GOËAU-BRISSENIÈRE et al., 1994), die experimentell zeigen konnten, daß diese nach einer Behandlung mit Rifampicin zur in situ-Behandlung von Protheseninfektionen eingesetzt werden können, was von Torsello et al. klinisch verifiziert werden konnte (TORSELLO et al., 1993).

Die auf Grund der experimentellen Daten zu erwartende Reduktion der Protheseninfektionen unter Verwendung von Rifampicin-behandelten Polyesterprothesen haben sich jedoch nur teilweise klinisch bestätigen lassen. In einer europäischen Multicenterstudie an 2610 Patienten, die in den Jahren 1991 bis 1993 eine Bauchaortenersatz erhielten zeigte sich zwar eine signifikante Reduktion der Wundinfektionen (Grad I und II nach Szilagyi) von 3.19% auf 2.81%, jedoch konnte sie keinen signifikanten Unterschied bei den eigentlichen Protheseninfektion nachweisen (GOËAU-BRISSENIÈRE et al., 1996).

1.7 Pathogenese der Protheseninfektion

1.7.1 Mechanismen der Infektionsentwicklung

Das Einbringen von Fremdmaterial in den menschlichen Körper ist *per se* mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden. Dies trifft auch auf die Implantation von synthetischen Gefäßprothesen zu (BANDYK, 1985).

Jede Form der mikrobiellen Exposition einer Gefäßprothese kann zu einer klinischen Infektion führen. Dies schließt die lokale Kontamination während der Implantation, die perkutane Besiedelung durch die Operationswunde und die postoperative hämatogene Kontamination durch transiente Bakteriämien ein.

Die Hauptquelle einer Protheseninfektion stellt die lokale Kontamination dar.

Die Fremdmaterialinfektion verläuft in folgenden Schritten:

1. die bakterielle Adhäsion am Fremdmaterial ,
2. die Bildung von Mikrokolonien in einem „Biofilm“,
3. die Aktivierung der Wirtsabwehr und
4. die inflammatorische Reaktion des Perigraftgewebes und der Gefäßanastomosen (Abb.2).

Die bakterielle Adhärenz am Prothesenmaterial hängt sowohl von der Zellwandcharakteristik und dem Wachstumsverhalten des Mikroorganismus, als auch von den physikochemischen Eigenschaften des Prothesenmaterials ab. Die hohe Prävalenz von durch Staphylokokken hervorgerufenen Graftinfektionen kann zum Teil durch die erhöhte Adhärenz von gram-positiven Keimen an Biomaterialien erklärt werden. Unter experimentellen Bedingungen ist die Adhärenz von *Staphylococcus*-Species 10 bis 1000-fach größer als die von gram-negativen Keimen (BERGAMINI et al., 1989).

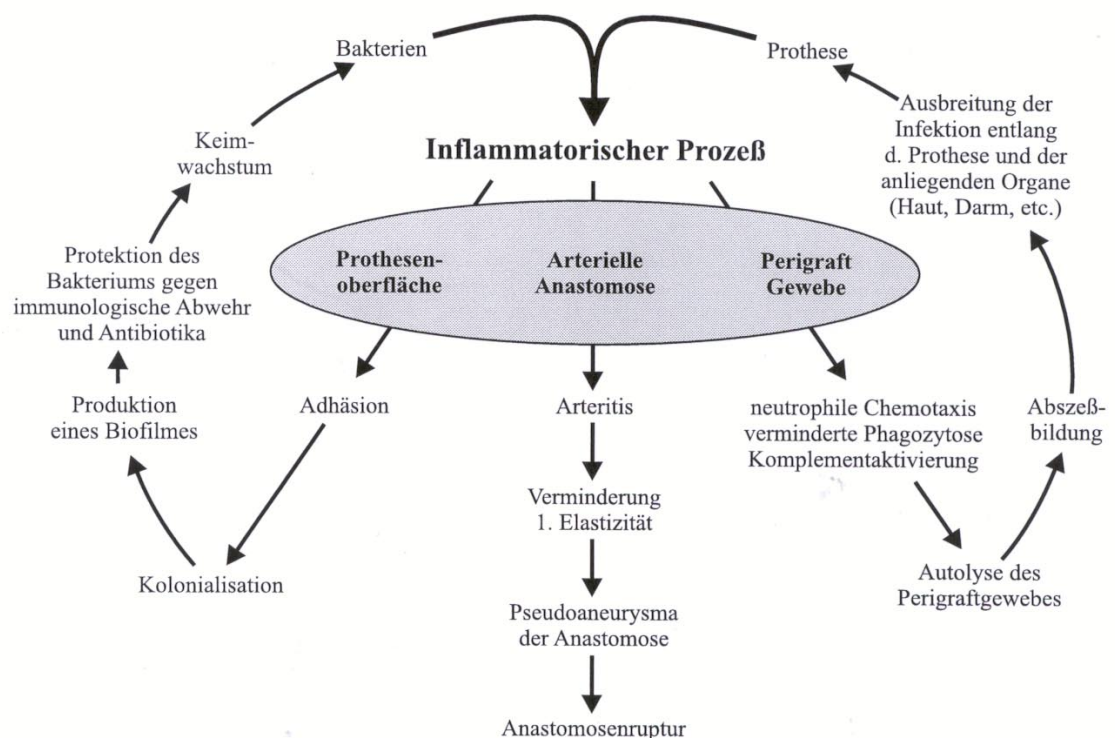


Abb. 2: Schematische Darstellung der Pathophysiologie der Gefäßprotheseninfektionen durch Mikrofilm-bildende Erreger, modifiziert nach Bandyk, 1994

Die Prothese selbst im Sinne einer Fremdkörperreaktion, sowie das Bakterium führen zu einer inflammatorischen Aktivierung der humoralen und zellulären Abwehr, mit Freisetzung von Zytokinen und der Rekrutierung polymorphkerniger Zellen. Die von der Prothese verursachte Fremdkörperreaktion führt zu einem azidotischen, ischämischen Milieu, das die Biofilm-produktion und Proliferation unterstützt. Anders als autogene Grafts entwickeln sich keine vaskulären Verbindungen zum umgebenden Gewebe, wodurch wiederum die Effektivität der Antibiotika und der immunologischen Abwehr vermindert wird. Die Ausdehnung der Perigraftinflammation und des Gewebeschadens hängen von der Virulenz des Infektionserregers ab, wobei sich die klinischen Zeichen der Infektion unabhängig von ihrer Lokalisation in einer Autolyse des Gewebes, Gefäßwand- und Anastomosenrupturen und Blutungen manifestieren. Im Rahmen der Destruktion des Perigraftgewebes kommt es zur Ausbildung einer Aushöhlung oder eines Abszesses, die wiederum angrenzende Organe betreffen können. Klinisch manifestiert sich der Prozeß in Abhängigkeit vom Erreger in einer Sepsis, einem lokalen Abszeß, einem Pseudoaneurysma oder in protheto-digestiven bzw. -kutanen Fisteln.

Transiente Bakteriämien stellen einen weiteren wichtigen Infektionsweg dar. Obwohl dieser Mechanismus durch experimentelle Untersuchungen gut belegt ist, ist die klinische Evidenz nur anekdotisch. Szilagyi berichtete über eine Inzidenz von 1 auf 40 Protheseninfektionen, die durch einen Staphylokokkeninfekt der Hand verursacht wurde (SZILAGYI et al., 1972). Harnwegsinfekte durch gramnegative Erreger wurden in zwei Übersichtsarbeiten als Quellen für eine hämatogene Infektion angegeben (GOLDSTONE u. MOORE, 1974; ERNST et al., 1977).

Im Hundemodell konnte gezeigt werden, daß eine einmalige intravenöse Infusion von *S. aureus* zu positiven Kulturergebnissen der Prothesen bis zu einem Monat nach Implantation führen (ROON et al., 1977). Die Resistenz einer Prothese gegen eine hämatogene Kolonisation ist dabei abhängig von der Integrität der Neointima der Protheseninnenseite. Malone zeigte am Hundemodell, wie mit der Entwicklung einer zellulären Neointima die Inzidenz von Graftinfektionen nach bakterieller Bolusinjektion sukzessive sinkt (MALONE et al., 1975): 93% nach einem Monat, 75% nach vier Monaten und 30 % nach einem Jahr. Prothesen mit kompletter Pseudointimaauskleidung zeigten keine bakterielle Besiedelung.

Auf Grund der Tatsache, daß die Neointimabildung bei klinisch implantierten

Gefäßprothesen nicht immer komplett ist, wird von einigen Autoren eine Antibiotikaphylaxe wie für die Prothesenendokarditis empfohlen (DAJANI et al., 1997).

1.7.2 Art des Prothesenmaterials

Die Art des Prothesenmaterials spielt eine signifikante Rolle in der Pathogenese von Protheseninfektionen. Russel und Mitarbeiter zeigte in einem Hundemodell, daß Dacron-Prothesen eine 2.5-fach höhere Infektionsinzidenz bei der Implantation in ein infiziertes Gebiet aufweisen als PTFE (RUSSEL et al., 1984). Schmitt berichtete, daß die in vivo-Adhärenz von Bakterien bei gestricktem Velour-Dacron-Prothesen höher ist als bei gewebten Dacron und ePTFE (expanded Polytetrafluor-ethylene) (SCHMITT et al., 1986). Sie erklärten dies mit der unterschiedlichen Porosität und der Fähigkeit von Bakterien, in den Zwischenräumen der Materialien der immunologischen Abwehr zu entkommen. Sie wiesen in ihrer Arbeit auch darauf hin, daß nicht nur die Art der Prothese, sondern auch der Infektionserreger selbst von immanenter Bedeutung sind (siehe Kap. 1.7.3).

Die Pseudointimabildung, die protektiv gegen bakteriämische Kolonisation ist, entwickelt sich über die Zeit bei den verschiedenen Prothesenmaterialien unterschiedlich. Ronn und Mitarbeiter verglichen im Hundemodell die Infektiosresistenz von infrarenalen ultraleichten Dacron-, Velour- und ePTFE-Prothesen gegenüber einer *S. aureus*-Bakteriämie (ROON et al., 1977). Drei Monate nach Implantation infizierten sich Velour und PTFE in 50% der Fälle, während ultraleichtes Dacron in 80% der Fälle infiziert war. Sechs Monate nach Implantation war Velour resistenter als die anderer Materialien mit 20% Reinfektion, während ePTFE in 40% und ultraleichtes Dacron in 60% reinfiziert war.

1.7.3 Infektionserreger

Wie in der kumulativen Übersicht der verschiedenen epidemiologischen Studien über Infektionen von Gefäßprothesen zu sehen (Kap. 1.4.1), stellen *S.aureus* und *S.epidermidis* die Hauptinfektionserreger dar. Daher soll auf diese hier im Besonderen eingegangen werden.

Staphylococcus aureus zählt zu den hochpathogenen und aggressiv wachsenden Infektionserregern. Er ist in der Lage, in Umgebungen unterschiedlicher

Sauerstoffspannung und pH-Gehaltes zu persistieren. Die Fähigkeit, Teicoinsäure zu exprimieren, erlaubt es ihm, sich an Fibronectin zu binden und ermöglicht so die Adhärenz an den Zellen des Wirtsorganismus (PROCTOR, 1987). Dabei korreliert die Potenz der Expression von Teicoinsäure direkt mit der Fähigkeit des Keimes zu einem invasiven Wachstum. Die meisten *S. aureus*-Stämme sind mit einem Protein A ausgestattet, das Immunglobulin G inaktiviert und somit die Opsonisierung und Phagozytose hemmt. Darüber hinaus ist für ihre Virulenz die Fähigkeit, eine Zahl von Enzymen und Exotoxinen zu bilden, verantwortlich. Hierzu gehören vor allem Koagulase (PROCTOR, 1987), Katalase, α -Toxin (HARSHMAN et al., 1989), δ -Toxin (KASIMIR et al., 1990) und Hyaluronidase (WHITE et al., 1994). Die Fähigkeit Enzyme und Exotoxine zu bilden, ist bei den verschiedenen Stämmen inkonstant ausgebildet. Bei der Interpretation von experimentellen Studien ist dies daher zu berücksichtigen.

Anders als bei *S. aureus* ist die Virulenz des koagulase negativen *S. epidermidis* nicht so sehr von der Produktion von Enzymen und Exotoxinen abhängig, als vielmehr von der Fähigkeit an prothetischem Material zu binden und der immunologischen Abwehr des Wirtsorganismus zu widerstehen. Pathogenetisch ist hierfür die Bildung einer Mucin-Kapsel verantwortlich. Diese stellt eine visköse extrazelluläre Polysaccharidmatrix dar, die die Anhaftung an prothetischem Material erhöht und den Erreger schützt. Siverhus konnte in in vitro-Untersuchungen an Mucin-bildenden und Nicht-Mucin-bildenden *S. epidermidis* Stämmen die Mucinbildung als pathogenetischen Faktor nachweisen (SIVERHUS et al., 1990). Ausgehend von einer niedrigen Konzentration von $<10^{3-4}$ koloniebildenden Einheiten (KBE)/cm² Prothesenoberfläche gelingt es *S. epidermidis* Stämmen, im Perigraftgewebe zu persistieren ohne die Infektabwehr zu aktivieren und sich bis zu einer kritischen Anzahl zu vermehren (SCHMITT et al., 1986). Wie Bandyk experimentell zeigte, wird die Infektionsinzidenz auf Grund der Mucinbildung für gewöhnlich unterschätzt, wenn mikrobiologische Standardmethoden angewandt werden (BERGAMINI et al., 1989). Er wies insbesondere auf die Bedeutung der mechanischen Behandlung des mikrobiologischen Untersuchungsmaterials hin (siehe Kapitel 1.4.1).

1.8 Übertragbarkeit des Tiermodells

Nur eine exakte Kenntnis der pathophysiologischen Mechanismen von Protheseninfektionen erlaubt es, sie effektiv zu behandeln. Ein Hauptproblem in der Erforschung von Protheseneinfektionen ist ihr unregelmäßiges Auftreten, das ihre Untersuchung in klinischen Studien nur in begrenztem Maße zuläßt. Aus diesem Grunde wurden experimentelle Modelle entwickelt. Alle heute eingesetzten prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen sind wesentlich an Hand dieser Modelle erarbeitet worden.

Das Ziel dieses Kapitels ist es, die existierenden präklinischen experimentellen Modelle der Protheseninfektionen vorzustellen und herauszuarbeiten, inwieweit sie in der Lage sind, die komplexen Infektionsmechanismen aufzuklären und prophylaktische sowie therapeutische Maßnahmen zu entwickeln.

1.8.1 Das Hundemodell

Das Standardmodell zur Einschätzung der klinischen Relevanz eines präventiven oder therapeutischen Ansatzes ist das Hundemodell. Wesentliche biologische und anatomische Übereinstimmungen dieser Tiere mit dem Menschen ermöglichen es, klinisch relevante Situationen zu simulieren.

Im Prinzip können drei klinische Situationen imitiert werden:

- a) die hämatogene Kolonialisierung einer Gefäßprothese,
- b) der primäre Protheseninfekt
- c) die in situ-Behandlung einer Protheseninfektion.
- a) die hämatogene Kolonialisierung

Dieses Modell sieht zunächst eine End-zu-Seit Anastomosierung einer 8mm-Prothese auf die infrarenale Aorta eines Hundes vor (GOËAU-BRISSONNIÈRE et al., 1981). Nach Tunnelung durch das Retroperitoneum und Diaphragma erfolgt die End-zu-End Anastomosierung auf die proximale Aorta descendens. Die thorakale Aorta wird übernaht. Der Durchmesser und die Länge der in diesem Modell gewählten Prothesen ähnelt denen, die beim Menschen bei der aortoiliakalen Rekonstruktion eingesetzt werden. In diesem Punkt kommt das Modell der klinischen Situation näher als kürzere Prothesen, die in die infrarenale Bauchaorta implantiert werden (MOORE et al., 1969; WILSON et al., 1975;

WEISS et al., 1977), oder kleinkalibrige Prothesen, die in die Arteria carotis communis implantiert werden (ROSENMAN et al., 1985). Das Modell des thorako-abdominalen Bypasses erlaubte es, die vom Operationszeitpunkt abhängige Infizierbarkeit von Prothesen (LEPORT et al., 1988), die Bedeutung der Antibiotikaimprägnierung von Prothesen zur Prävention von hämatogenen Infektionen durch Methicillin-resistente Staphylokokken (GOËAU-BRISSONNIÈRE et al., 1991) sowie unterschiedliche Prothesenmaterialien (KOSKAS et al., 1996) zu untersuchen.

b) der primäre Protheseninfekt

Diese Versuche sehen die infrarenale Implantation einer Gefäßprothese vor, die mit einer definierten Bakterienlösung kontaminiert wurden. Nach einer definierten Inkubationszeit werden die Prothesen explantiert und auf Bakterienpräsenz untersucht. So wird in diesem Modell der primäre Protheseninfekt simuliert. Die Explantation zu definierten Zeitpunkten ermöglicht es, den zeitlichen Ablauf einer Primärinfektion zu untersuchen (WEBER et al., 1976).

c) die in situ-Behandlung einer Protheseninfektion

Bei diesem Modell erfolgt die Implantation einer handelsüblichen Gefäßprothese von ca. 6 mm Durchmesser in die infrarenale Bauchaorta, die vor oder während der Implantation mit einem Studienkeim kontaminiert wird. Nach einer Inkubationszeit von etwa einer Woche erfolgt die Explantation der Prothese und der in situ-Ersatz mittels einer neuen Prothese. Diese wird nach einer definierten Zeit (in der Regel 3 Wochen) explantiert und auf das Bakterienwachstum hin untersucht. Diese Versuche haben zum Ziel in einem biologischen Organismus direkt die Reinfektionsresistenz verschiedener Prothesenmaterialien in Abhängigkeit vom Erreger zu evaluieren. An diesem Modell wurden auch verschiedene präventive Ansätze untersucht: die Wirksamkeit intravenöser Antibiotika (MARTIN et al., 1989), Fibrin-Kleber-Antibiotika Suspensionen (NEY et al., 1990), antibiotikabeschichtete (SHUE et al., 1988) oder endothelzellbeschichtete Prothesen (KELLER et al., 1988). Darüber hinaus ist es möglich an diesem Modell die Möglichkeit einer in situ-Behandlung mittels Antibiotika behandelter Prothesen (MARTIN et al., 1989; GOËAU-BRISSONNIÈRE et al., 1994) oder aortaler Allografts, wie in der vorliegenden Arbeit zu

evaluieren. Bandyk und Mitarbeitern ist es gelungen, auch die Effektivität einer in situ-Behandlung in Abhängigkeit vom Immunstatus des Versuchstieres zu untersuchen (BANDYK et al., 1993).

Wie in diesem Überblick ersichtlich, können alle wesentlichen pathophysiologischen Vorgänge anhand des Hundemodelles imitiert und erforscht werden. Die Bedeutung dieser Versuche spiegelt sich in den Kapiteln zur Prävention und Pathophysiologie von Protheseninfektionen wieder. Aufgrund entscheidender physiologischer, anatomischer und immunologischer Übereinstimmungen ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus dem Hundemodell auf den Menschen möglich (MARIN et al. 1994).

1.9 Fragestellung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, an einem Tiermodell die Wertigkeit von Aortenallografts zur in situ-Behandlung von infizierten Gefäßprothesen nach infrarenalem Bauchaortenersatz zu ermitteln und die Rolle der bei der Kryokonservierung eingesetzten Antibiotika zu untersuchen.

Im einzelnen sollen folgende Fragestellungen untersucht werden:

1. Wie unterscheiden sich synthetische Prothesen von kryokonservierten Allografts bei der in situ-Behandlung von Protheseninfektionen im Bereich der Aorta ?
2. Ist es möglich, die Infektion einer aortalen Gefäßprothese mittels eines allogenen in situ-Ersatzes zur kompletten Ausheilung zu bringen ?
3. Welche Bedeutung kommt den Antibiotika, die bei der Kryokonservierung zur Dekontamination eingesetzt werden, bei der Infektionsbehandlung von Protheseninfektionen zu?

Ergänzend soll durch in vitro-Untersuchungen geklärt werden:

4. Welche Antibiotikakonzentration wird nach dem Kryokonservierungsprozeß in den Aortenallografts erreicht ?
5. Wie sieht deren Freisetzungskinetik aus ?

2 Material und Methoden

2.1 In vivo-Untersuchung am Tiermodell

2.1.1 Auswahl der Tiere und Tierhaltung

Die Untersuchungen wurden an weiblichen Mischlingshunden durchgeführt. Diese wurden über die Versuchstiereinrichtungen des Centre Médico-Chirurgical Foch in Surèsnes, Frankreich von einem Versuchstierzüchter bezogen. Das Körpergewicht lag bei 15-20 kg. Den Tieren wurden eine bis zwei Wochen zur Gewöhnung an die Haltungsbedingungen gewährt, bevor sie operiert und nachuntersucht wurden. Außerhalb der Untersuchungen und der operativen Maßnahmen wurden die Hunde in einstreulosen Einzelboxen gehalten, erhielten jedoch bis zu 10 Stunden Auslauf in einem gemeinsamen Laufraum. Betreuung und Haltungsbedingungen entsprachen den „Principles of Laboratory Animal Care“ des „Guide for the Care and Use of Laboratory Animals“ (NIH Publication No. 80-23, überarbeitet 1985). Die Unterbringung und Versuchsdurchführung erfolgte in den Versuchstiereinrichtungen des Centre Médico-Chirurgical Foch in Surèsnes, Frankreich.

2.1.2 Graft-Material

Es wurden handelsübliche gelatinebeschichtete Polyesterprothesen (*Gelsoft*[®], *Vascutek Limited*, *Inichinnan*, *Schottland*) mit einem Durchmesser von 6 mm verwendet.

2.1.3 Infektionserreger

In dieser Studie wurde als Infektionserreger *Staphylococcus epidermidis* RP-62 verwandt. Es handelt sich um ein klinisches Isolat, das vom Departement für Genetik und Mikrobiologie der Medizinischen Fakultät der Universität Genf, Schweiz bezogen wurde. Dieser Wildtyp produziert nach einer 18 stündigen Inkubation bei 37°C in einer in 1%iger Dextrose gelösten Trypticasesojabouillion (TSB) eine mucopolysaccharidhaltige extrazelluläre Matrix (sog. „slime“). Er ist empfindlich auf Vancomycin (minimale Hemmkonzentration (MHK) 2,0mg/l) und resistent gegen Lincomycin (MHK>1024mg/l). Entsprechend der Agardiffusionsmethode nach den Empfehlungen des Französischen Komitees für Antibiotogramme ist der Keim empfindlich auf Tetracyclin, Chloramphenicol,

Pristinamycin, Rifampicin, Vancomycin, Teicoplanin, Fusidinsäure, Pefloxacin und Fosfomycin, jedoch resistent gegen Penicillin G, Methicillin (heterolog), Gentamycin, Tobramycin, Kanamycin, Erythromycin, Lincomycin und Trimethoprin, unabhängig ob Sulfonamid zugesetzt ist oder nicht (COMITÉ DE L'ANTIBIOGRAMME DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MICROBIOLOGIE, 1994).

Bei der Identifizierung mit einem Api-Staph-System (*Apisystem*, La Balme-les Grottes, Frankreich) fermentierte *S.epidermidis* RP-62 Glucose, Fructose, Maltose, Lactose und zeigte eine positive Nitrat-Reduktase-, Voges-Proskauer-, Saccharose-, ADH- und Harnstoff- Reaktion.

Zur Präparation des Inokulum wurde *S. epidermidis* RP-62 auf einem Schafsblutagar (SBA) (*BioMérieux*, Marcy l'Etoile, Frankreich) in anaerober Atmosphäre bei 37 °C für 18 Stunden inkubiert. Dann wurden vier frisch gewachsene Kolonien in TSB mit 1%iger Dextrose für weitere 18 Stunden inkubiert. Die Anzahl der nach 18 Stunden Inkubation vorhandenen viablen Organismen wurde als Anzahl koloniebildender Einheiten (KBE) pro Milliliter Nährlösung bestimmt.

2.1.4 In vitro-Kolonisation der Gefäßprothesen

Die unbehandelten Dacron-Prothesen wurden vor Implantation in vitro mit dem Studienkeim beimpft. Zu diesem Zwecke wurden die Prothesen für 15 min bei Raumtemperatur in einer Suspension mit *S.epidermidis* RP-62 inkubiert. Anschließend wurden die Prothese mit 20 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült, um nichtadhärente Keime zu entfernen.

2.1.5 Gewinnung der Aortenallografts (Spenderoperation)

Bei vier Hunden wurde zur Gewinnung der Aortenallografts die Aorta descendens und Aorta abdominalis in toto explantiert (Abb.3).



Abb. 3: Explantierte Hundeaorta in toto

2.1.5.1 Vorbereitung und Anästhesie

Die Narkose wurde durch intravenöse Applikation von Thiobarbital (30 mg/kg KG) eingeleitet und nach oraler Intubation mit einem Isofluran-Lachgasgemisch aus dem Narkosegerät fortgesetzt.

Anschließend wurde das Versuchstier in Rechtsseitenlage gebracht, und die linke Thoraxhälfte des Tieres rasiert. Im Operationssaal erfolgte die Hautdesinfektion und das sterile Abdecken in üblicher Weise.

2.1.5.2 Entnahme der Aortenallografts

Im siebten Interkostalraum links wurde eine posterolaterale Thorakotomie durchgeführt. Nach Durchtrennen der Cutis und Subcutis wurden sukzessive der M. latissimus dorsi, der M. serratus anterior sowie die innere und äußere Interkostalmuskulatur durchschnitten. Danach erfolgte die Eröffnung der Pleura auf ganzer Länge. Nach Einsetzen des Rippensperrers wurde die linke Lunge mit einem Lungenspatel nach ventral komprimiert und die Pleura parietalis in Richtung der Längsachse entlang der Aorta descendens eröffnet. Nun erfolgte die Darstellung der Aorta descendens vom Aortenbogen bis zum Durchtritt durch das Zwerchfell. Die Inzision wurde zu einer medianen Laparatomie verlängert. Das große Netz und das Colon transversum wurden, nachdem sie in ein feuchtes Bauchtuch eingeschlagen wurden, nach kranial und der gesamte Dünndarm nach rechts eventriert. Durch Einlegen eines selbsthaltenden Retraktors nach Gosset wurde das Operationsfeld freigehalten. Es erfolgte nun die Ablösung der Flexura duodenojejunalis nach rechts und die Längsspaltung des Peritoneums über der Ventralfläche der Aorta. Das Zwerchfell wurde ausgehend von der Hautinzision zur Aorta hin radiär eingeschnitten. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte die intravenöse Gabe von Heparin (100IE/kg KG). Schließlich erfolgte nach Klemmung distal des Aortenbogens und oberhalb der Trifurkation die Exzision der Aorta descendens und Aorta abdominalis in toto (Abb.3).

Das gewonnene Aortensegment wurde umgehend in eine eiskalte (4°C) Konservierungslösung vom Typ S.C.O.T Saint-Louis (*Solution de Transport et de Conservation d'Organ et de Tissue pour la Transplantation; Mircoval[®], Braun Medical S.A. Boulogne, Frankreich*) gebracht. Es handelt sich um eine für die Herzkonservierung entwickelte und an das extrazelluläre Milieu angepasste Polyethylenglycol-haltige Elektrolytlösung.

Sie setzt sich wie folgt zusammen (g/ l):

NaCl	6.94
KCl	0.45
CaCl ₂	0.26
MgCl ₂	0.24
EDTA	0.19
D+ Glucose	1.98
2-3 Butanedion monoxime	3.03
Polyethylenglycol 20.000	25.0

entsprechend einer molaren Konzentration der Elektrolyte (vor Zugabe von Bicarbonat):

Na ⁺⁺	118.0 mmol / l
Ka ⁺	6.0 mmol / l
Mg ⁺⁺	1.4 mmol / l
Ca ⁺⁺	3.5 mmol / l
Cl ⁻	130.0 mmol / l
Osmolarität	301.0 mosmol / kg H ₂ O
pH (vor Zugabe von Bicarbonat)	3.2
pH (nach Zugabe von 25mmol Bicarbonat)	7.5

Anschließend wurden die Allografts in einem eisgefüllten Styroporbehälter in die Gewebebank zur Weiterverarbeitung gebracht.

2.1.6 Zubereitung der Allografts

Nach einer maximalen Zeitdauer von 4 Stunden nach Explantation wurden die Aortenallografts in der Gewebebank (*Banque de Tissu HP-AP, Hôpital St.Louis, Paris*) steril in einer Laminar-Flow-Kabine erster Güte bearbeitet (EUGENE u. GEROTA, 1998). Das Aortenpräparat wurde hier in drei Segmente von je 6 cm Länge geteilt. Die Verarbeitung der Segmente erfolgte randomisiert entsprechend den beiden Versuchsgruppen.

Die Allografts wurden in einer großmolekularen Nährlösung Plasmagel[®] (*Bellon, Neuilly sur Seine, Frankreich*), bestehend aus:

Gelatine	30 g / l
Na ⁺	150 mmol/l
K ⁺	5 mmol/l
Mg ²⁺	1.5 mmol/l
Cl ⁻	100 mmol/l
Laktat	30 mmol/l

für 48 Stunden inkubiert.

Der Lösung war bei den Allografts der Gruppe III eine Lösung der Breitspektrumantibiotika Vancomycin 300 mg/l und Lincomycin 125 mg/l zugesetzt.

Vor der Inkubation wurden Proben des Transportmediums und der Allografts entnommen und mikrobiologisch untersucht, um eine mögliche Kontamination bei der Entnahme oder während des Transportes auszuschließen.

2.1.7 Kryokonservierung

Die zur Kryokonservierung vorgesehenen Allografts wurden nach einer Inkubationszeit von 48 Stunden unter sterilen Kautelen in einer Laminar-Flow-Kabine erster Ordnung weiterverarbeitet.

Das Einfrieren erfolgte in einer kryoprotektiven Lösung, bestehend aus einer Ringerlösung, der Polyethylenglycol (20.000 Dalton) in einer Konzentration von 30 g/l und 12.5 % DMSO (Dimethylsulfoxid) (*B. Braun Medical SA, Boulogne, Frankreich*) zugesetzt war. Die Kryokonservierung fand in einem computergesteuerten Gefriergerät statt, das die Temperatur linear um 1 °C pro Minute senkt bis eine Gewebetemperatur von -40 °C erreicht ist und dann 5°C pro Minute bis auf -130°C senkt (Abb.4). Anschließend wird der Allograft in der Dampfphase des flüssigen Stickstoffs bei etwa -190 °C gelagert.

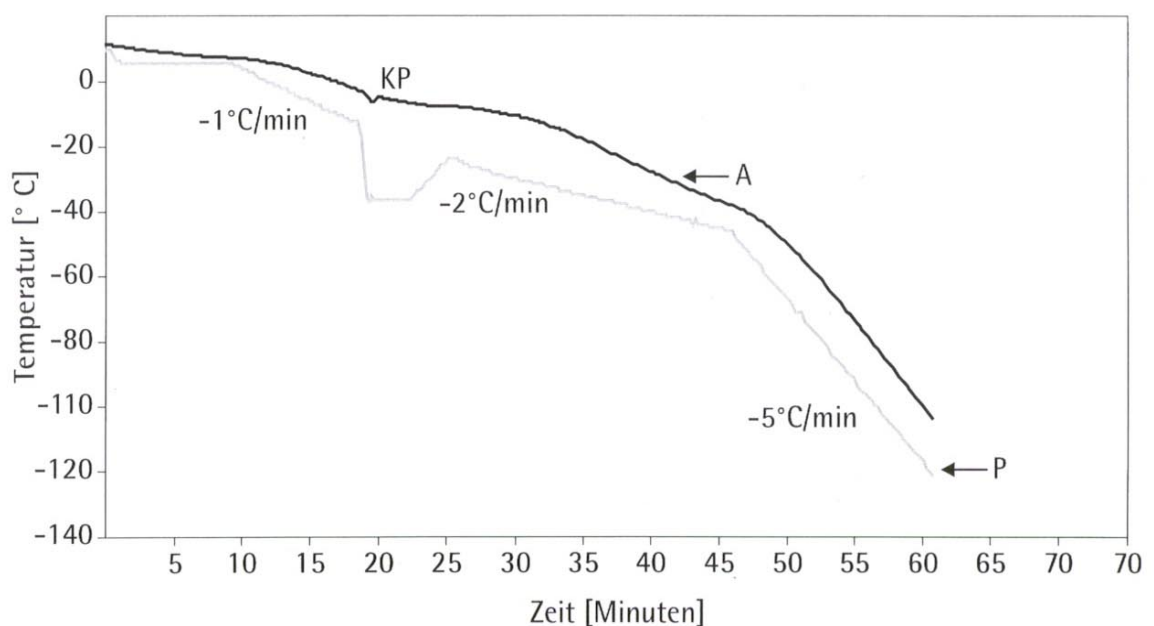


Abb. 4: Originalregistrierung des computergesteuerten Einfrierungsprozesses eines Aortenallografts. Legende: P = Programmierte Temperatur, A = Temperatur des Aortenallografts, KP = Kristallisationspunkt.

Für die Implantation wurden die kryokonservierten Allografts in einem Spezialkontainer, der eine Temperatur von mindestens -140°C garantierte, zum Operationssaal transportiert. Zum Auftauen wurde der Allograft in ein 42°C warmes thermostatisch gesteuertes Wasserbad gebracht. Nach vollständigem Auftauen wurde das Allograft jeweils für 1 min in 8%iger,

4%iger und 2%iger DMSO-Lösung und schließlich in physiologischer Kochsalzlösung gespült, um das DMSO, welches ab einer Temperatur von 10°C zytotoxisch wirkt, aus dem Gewebe herauszuwaschen. In keinem Falle wurden Gewebsfrakturen beobachtet.

2.1.8 Infrarenaler Bauchaortenersatz

Bei 23 Mischlingshunden wurde ein infrarenaler Bauchaortenersatz in der auch klinisch angewandten Standardtechnik durchgeführt.

2.1.8.1 Vorbereitung und Anästhesie

Der infrarenale Bauchaortenersatz wurde ebenfalls, wie unter 2.1.5.1 ausgeführt, in oraler Intubationsnarkose durchgeführt. Der Hydratationszustand des Tieres wurde während der Operation durch die intravenöse Gabe von Ringer-Lactat-Lösung (15ml/kgKG/h) aufrechterhalten.

Das Versuchstier wurde in Rückenlage gebracht, und die Bauchseite des Tieres rasiert. Im Operationssaal erfolgte die Hautdesinfektion und das sterile Abdecken in üblicher Weise.

2.1.8.2 Operation

Nach medianer Laparatomie wurden das große Netz und der gesamte Dünndarm nach rechts eventriert und in ein feuchtes Bauchtuch eingeschlagen. Durch Einlegen eines selbsthaltenden Retraktors nach Gosset wurde das Operationsfeld freigehalten. Es erfolgte die Ablösung der Flexura duodenujejunalis nach rechts und die Längsspaltung des Peritoneums über der Ventralfläche der Aorta in Richtung auf die Trifurkation. Nun erfolgte die komplette Darstellung der infrarenalen Aorta: nach kranial bis zur kreuzenden V. renalis sinistra nach kaudal bis zur Trifurkation. Nach Heparin-gabe (100 IE/ kgKG) erfolgte nun das Klemmen der Aorta unterhalb der Nierenarterien und distal unmittelbar oberhalb der Trifurkation. Die A. mesenterica inferior wurde ligiert. Nach Durchtrennen der infrarenalen Aorta und Ligatur anastomosennaher Lumbalgefäße erfolgte die Insertion einer 5cm langen und 6mm im Durchmesser betragenden Gefäßprothese (*Gelsoft®*; *Vascutek Limited, Inchinnan, Schottland*). Vor der Implantation war die Prothese wie in 2.1.4. in vitro mit *S. epidermidis* RP-62 kolonialisiert worden. Die End-zu-End-

Anastomose wurde an der Hinterwand beginnend mit einer überwendlichen 6-0 Prolene-Naht (*Ethicon®*, Neuilly sur Seine, Frankreich) fortlaufend durchgeführt (Abb.5).

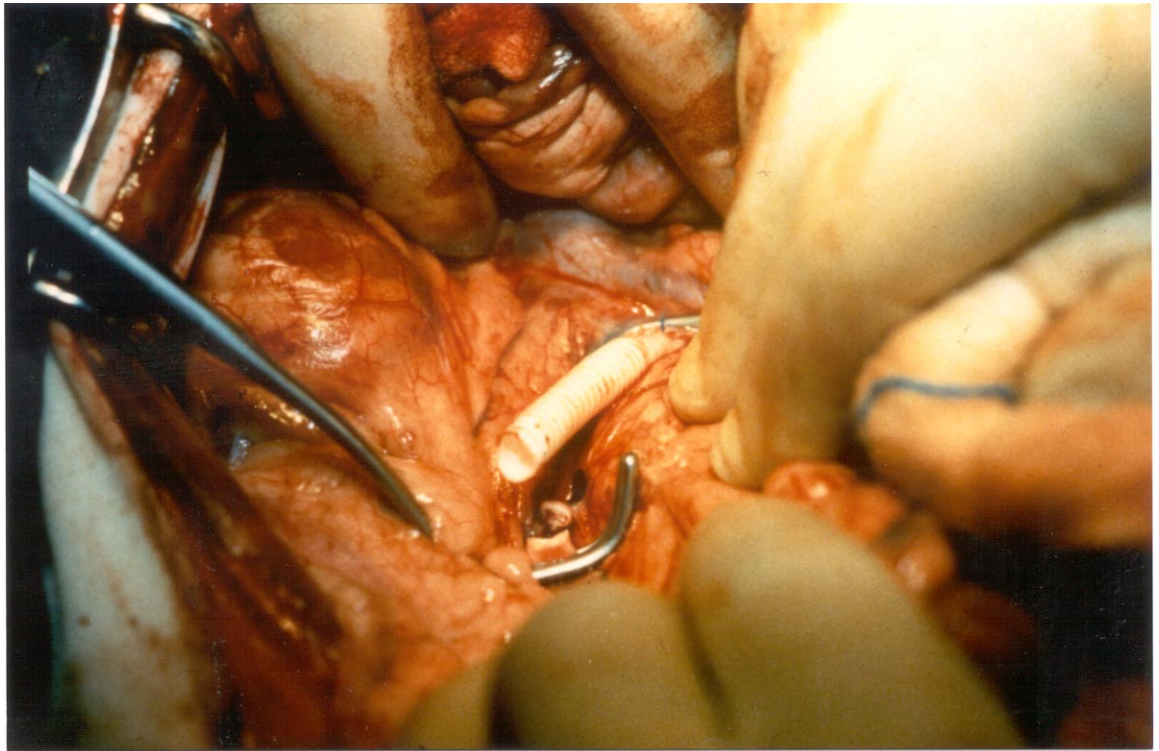


Abb. 5 Fertigung der distalen Anastomose.

Nach Fertigstellung der Anastomose wurde die Gefäßprothese mit einer geraden Gefäßklemme abgeklemmt, und durch Freigabe des proximalen Blutflusses die Nahtdichtigkeit überprüft. Die distale Anastomose wurde in gleicher Weise durchgeführt.

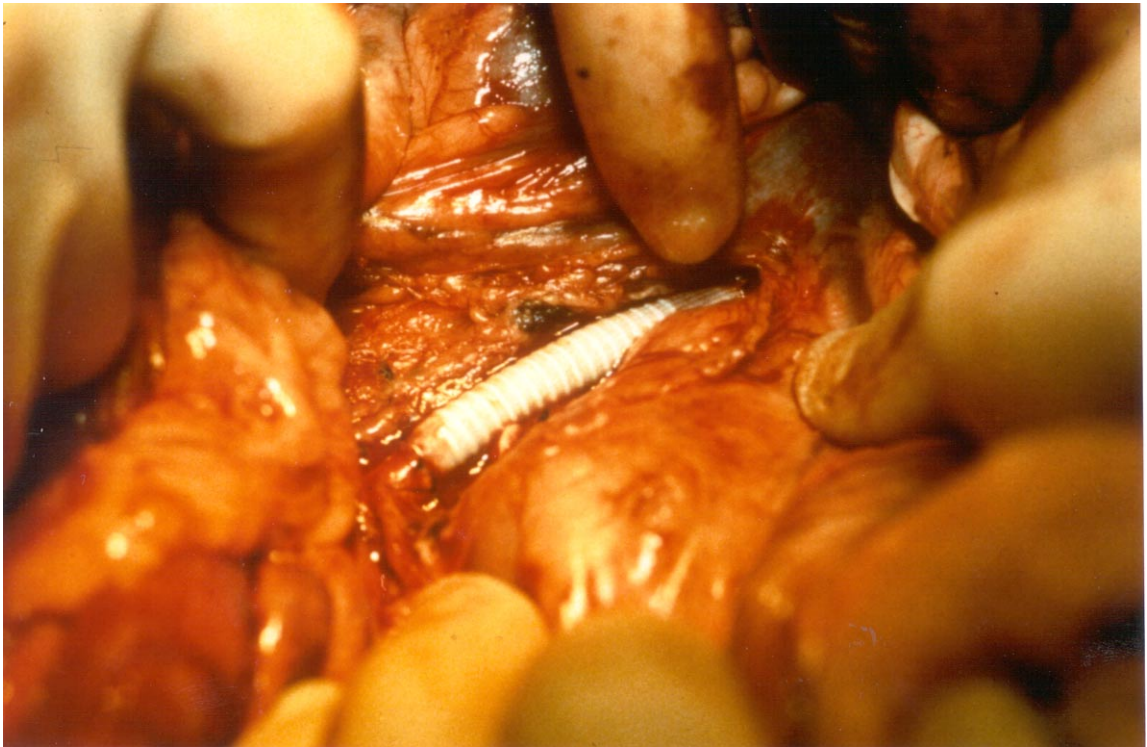


Abb. 6: Gefäßprothese in situ.

Nach Überprüfen des Blutflusses und der Bluttrockenheit erfolgte der Verschluß des Peritoneums über der Prothese mit 6-0 Prolene-Naht (Abb.6). Abschließend erfolgte der Wundverschluß in den anatomischen Schichten mit Einzelknopfnähten.

Nach einer Woche wurden die Versuchstiere reoperiert. Über denselben Zugang erfolgte unter sterilen Bedingungen die Freilegung der Implantate. Nach Kontrolle der proximalen und distalen Aorta erfolgte die Beschreibung und Protokollierung der makroskopisch-anatomischen Veränderungen. Anschließend wurde die Prothese komplett unter Mitnahme von jeweils ca.5 mm nativen Aortengewebes im Bereich der Anastomosen exzidiert, und ein vorsichtiges Débridement des Retroperitoneums durchgeführt. Entsprechend der Randomisierung erfolgte bei den Versuchstieren der Versuchsgruppe I (Kontrollgruppe) die Implantation einer sterilen Polyesterprothese, bei den Versuchstieren der Versuchsgruppe II die Implantation eines ohne Antibiotikazusatz kryokonservierten Aortenallografts und in Versuchsgruppe III die Implantation eines mit Antibiotika behandelten Aortenallograft (Abb. 7). In allen Gruppen betrug die Länge der implantierten Grafts 6 cm. Die Anastomosierung wurde wie bei der Primäroperation mit einer

überwendlichen 6-0 Prolene-Naht fortlaufend durchgeführt. Der Verschuß des Peritoneums und der Wunde erfolgten wie bei der Primäroperation.

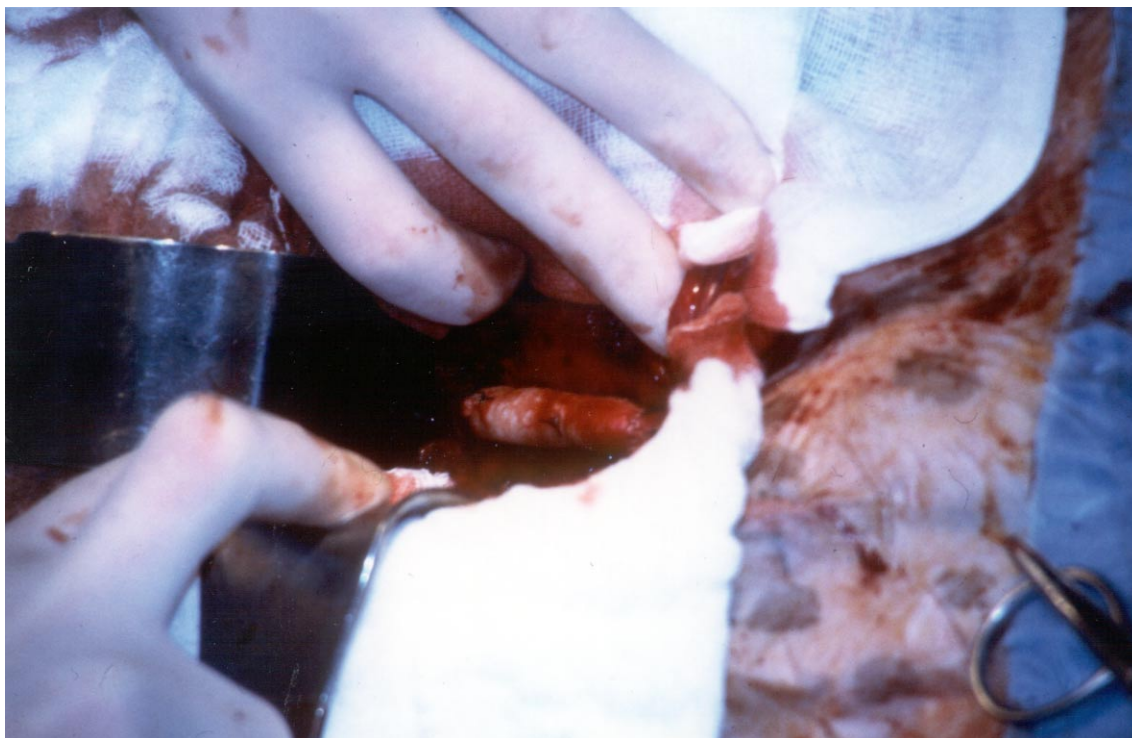


Abb. 7: Kryokonserviertes Aortenallograft in situ.

2.1.9 Beschreibung der makroskopisch-anatomischen Veränderungen

Bei der Reoperation nach einer Woche - sowie am Versuchsende - wurden die makroskopisch-anatomischen Veränderungen beschrieben und protokolliert, namentlich das Vorhandensein entzündlicher Veränderungen des Perigraftgewebes, das Vorhandensein von Perigraftflüssigkeit und Abzeßhöhlen, Fehlen der vollständigen Graftinkorporation, Vorhandensein von Anastomosenrupturen oder falscher Aneurysmen. Falsche Aneurysmen wurden als exzentrischen Dilatation der Aorta definiert, die sich als Folge eines Gefäßwanddefektes entwickelten (VOLLMAR, 1996).

2.1.10 Histologische Beschreibungen

Bei der Explantation der Prothesen und Allografts wurden Gewebeproben des Perigraftgewebes sowie der proximalen und distalen Anastomosen entnommen. Nach Fixierung in einer 10%igen gepufferten Formollösung wurden die Proben in Paraffin eingebettet, geschnitten und einer Hematoxylin-Eosin-Färbung unterzogen. Als histologische Parameter einer Inflammation wurden die Dichte der zellulären Infiltration, die Zahl polymorphkerniger Zellen sowie die Abwesenheit oder Präsenz eitriger Nekrosen herangezogen. Eine Aortitis wurde definiert als eine entzündliche Infiltration der Media aortae mit polymorphkernige Zellen.

2.1.11 Mikrobiologische Untersuchungen

Alle eingesetzten Gefäßprothesen und Aortenallografts wurden einer quantitativen mikrobiologischen Untersuchung zugeführt. Zu diesem Zwecke wurden die explantierten Prothesen oder Allografts in zwei gleiche Teile geschnitten. Die Messung der Länge und des Gewichtes der Präparate erlaubte eine Bestimmung der endoluminalen Oberfläche eines jeden Fragmentes. Sodann wurden die Fragmente für 2 Minuten unter Zugabe von 2 ml physiologischer Kochsalzlösung in einem Handmörser bearbeitet. Die gewonnene Effluenz wurde in eine adäquate Zehner-Verdünnungsreihe aufgeteilt. Anschließend wurden Anteile von je 0.1ml auf Schafsbloodagar (SBA) bei 37°C für 48 Stunden kultiviert. Der Grad der Kolonialisierung wurde in koloniebildenden Einheiten (KBE) pro cm² des Graftmaterials angegeben.

Venenblut, das unmittelbar vor der Explantation der Prothesen oder Allografts unter

sterilen Kautelen aus der Vena femoralis entnommen worden war, wurde in einer Blutkulturflasche (*Hemoline Performance Diphasique*, BioMérieux, Marcy l'Etoile, Frankreich) bei 37°C für 48 Stunden inkubiert. Das Perigraftgewebe wurde unter Zugabe von 2 ml physiologischer Kochsalzlösung für 2 Minuten in einem Handmörser bearbeitet und auf SBA bei 37°C für 48 Stunden inkubiert. Gewebeproben von Lunge, Milz, Leber und Nieren sowie die Perigraftflüssigkeit wurden in einem gepufferten Dextrose-Bouillon (*Buffered Dextrose Broth*, Sanofi Diagnostics Pasteur, Marne la Coquette, Frankreich) für 48 Stunden bei 37°C inkubiert. Subkulturen einer jeden Bouillon wurden auf SBA bei 37°C ebenfalls für 48 Stunden inkubiert und anschließend analysiert. Im Falle des Wachstums von grampositiven Kokken erfolgte deren Differenzierung mit dem artspezifischen Apisystem (*Apisystem*, La Balme-les-Grottes, Frankreich) sowie die Bestimmung des Resistogramms mittels der Agardiffusionsmethode.

2.1.12 Experimentelles Protokoll

Allen Versuchstieren wurde eine gelatinebeschichtete Polyesterprothese, die zuvor in vitro mit *S. epidermidis* R-62 kontaminiert wurde, in infrarenaler Aortenposition implantiert. Nach einer Woche erfolgte die Reoperation und Randomisierung in drei Versuchsgruppen. Die makroskopischen Veränderungen wurden beschrieben und protokolliert. Anschließend wurden die Prothesen komplett exzidiert, einschließlich von 5 mm Aortengewebe der proximalen und distalen Aorta. Die Aortenanteile der Anastomosen sowie Gewebeproben des Perigraftgewebes wurden in 10% Formollösung verbracht und anschließend nach entsprechender Verarbeitung histologisch untersucht. Die explantierten Prothesen, Proben der Perigraftflüssigkeit und des Perigraftgewebes wurden unter sterilen Konditionen entnommen und umgehend mikrobiologisch untersucht. Die mikrobiologischen Untersuchungen der Prothesen erfolgte quantitativ, die der Perigraftflüssigkeit und des Perigraftgewebes qualitativ.

Entsprechend der Randomisierung erfolgte bei den Versuchstieren der Versuchsgruppe I (Kontrollgruppe) die Implantation einer sterilen Polyesterprothese, bei den Versuchstieren der Versuchsgruppe II die Implantation eines ohne Antibiotikazusatz kryokonservierten Aortenallografts und in Versuchsgruppe III die Implantation eines mit Antibiotika behandelten Aortenallograft. Nach weiteren drei Wochen wurden alle Versuchstiere unter Gabe von Thiopental (80mg/kgKG) und 40mval Kalium tierschutzgerecht getötet. Die

makroskopischen Veränderungen wurden beschrieben und protokolliert (s.2.1.9.). Anschließend wurden die Prothesen bzw. die Allografts komplett exzidiert, einschließlich eines 5 mm breiten Segmentes der proximalen und distalen Aorta. Die Aortenanteile der Anastomosen sowie Gewebeproben des Perigraftgewebes wurden in 10% Formollösung verbracht und anschließend nach entsprechender Verarbeitung histologisch untersucht. Die explantierten Prothesen bzw. Allografts, Proben der Perigraftflüssigkeit, des Perigraftgewebes, der Leber, den Nieren, der Milz und den Lunge wurden unter sterilen Konditionen entnommen und umgehend mikrobiologisch untersucht. Darüber hinaus wurden vor dem Einsetzen des Herzstillstandes unter sterilen Kautelen 10ml Blut aus der Vena femoralis für kulturellen Untersuchungen entnommen. Die mikrobiologischen Untersuchungen der Prothesen erfolgte quantitativ, die der Perigraftflüssigkeit, des Venenblutes und der Gewebeproben qualitativ.

2.1.13 Statistische Analyse

Die Ergebnisse der makroskopischen Beurteilung (falsche Aneurysmen, Anastomosenruptur, Inflammation des Perigraftgewebes) (Tabelle I) und alle Resultate der mikroskopischen Untersuchung des Perigraftgewebes (Tabelle II) und der Anastomosen wurden summiert und in jeder Versuchsgruppe als Mean Score der initialen Prothesen und der Folgeprothese angegeben.

Die Daten dieser Untersuchung wurden nach einem χ^2 -Test und einem einpaarigen exakten Fisher-Test für kleine Gruppen oder Mann-Whitney-Wilcoxon Test ausgewertet. Das Signifikanzniveau wurde bei einem p -Wert $< \text{oder} = 0.05$ gewählt.

2.2 In vitro-Untersuchungen

2.2.1 Gewinnung der Allografts

Die in vitro-Untersuchungen wurden an Schweineaorten durchgeführt. Diese wurden nach der Beendigung von Akutversuchen und nach tierschutzgerechter Tötung im Forschungshaus des Universitätsklinikums Charité-Campus Virchow gewonnen. Die chirurgische Entnahme-technik entsprach der in den in vivo-Versuchen (Kap. 2.1.5).

2.2.2 Zubereitung der Allografts

Nach der Entnahme wurden die Allografts in Fragmente von 2 cm Länge geschnitten und für 48 Stunden in einer Konservierungslösung (GelaFundin[®]), die entsprechend den in vivo-Untersuchungen Vancomycin in einer Konzentration von 300 mg/l enthielt, inkubiert.

2.2.3 Kryokonservierung

Nach Beendigung der Inkubation wurden die Allografts in eine mit 10% DMSO angereicherte Lösung (Medium 199 EARLE mit 20 mM HEPES (Cat. No. F 0665) der Firma Biochrom KG) verbracht und computergestützt kryokonserviert.

2.2.4 Versuchsprotokoll der Vancomycinfreisetzung aus den Aortenallografts

Anschließend wurden die Allografts in flüssigem Stickstoff gelagert in das Institut für Klinische Chemie und Biochemie des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin transportiert, wo sie bei –80°C gelagert wurden.

Vor der quantitativen Bestimmung wurden die Allografts in einem 42°C warmen thermostatgesteuerten Wasserbad aufgetaut. Nach vollständigem Auftauen wurden die Allograftfragmente jeweils für eine Minute in je 50 ml 8%iger, 4%iger und 2%iger DMSO-Lösung und schließlich in physiologischer Kochsalzlösung gespült. Aus der Konservierungslösung sowie aus den vier Waschlösungen wurden Proben entnommen, in denen mittels Fluorescence Polarisation Immunoassay (FPIA) die jeweiligen Vancomycinkonzentrationen bestimmt wurden.

Zur Bestimmung der Ausgangskonzentration wurde ein Allograftfragment entnommen und wie unter 2.2.4.1 zu Bestimmung der Vancomycinkonzentration weiterverarbeitet.

Die anderen Fragmente wurden in 200 ml Humanalbumin-Lösung 5% bei 37°C inkubiert und mit einem Heidolph-Magnet-Rührer bei 250 U/min gerührt.

2.2.4.1 Verarbeitung der Allograftfragmente zur Vancomycin-Bestimmung

Hierzu wurde das Aortenfragment für 5 Minuten in flüssigem Stickstoff schockgefroren und anschließend unter Verwendung eines Stahlbehälters und eines Stahlkolbens zerkleinert. Das Aortenfragment wurde gewogen. Nach Überführung in ein Dragee-Röhrchen wurden 10 Teile 0.1 M H_3PO_4 -Lösung hinzugefügt und 24 Std. in einem rotierenden Heidolph-Mischer extrahiert. Anschließend wurde der Extrakt für 10 Minuten bei 3600 Umdrehungen/min bei 10°C zentrifugiert. Ein Teil des klaren Überstandes wurde mit PIC B7 (Heptansulfonsäure)-Lösung im Verhältnis 1:1 versetzt.

2.2.4.2 High-performance liquid Chromatographie (HPLC)

Die Konzentration von Vancomycin in den Aortenallografts wurden mittels High-performance liquid Chromatographie (HPLC) bestimmt. Das Prinzip der Methode besteht in einer Fällung der Serumproteine mit Trichloressigsäure, gefolgt von der Extraktion des Fällungsmittels mit Chloroform. Der wäßrige Überstand wurde an einer Reversed-Phase Säule (Nucleosil 5C18) getrennt. Die Licht-Absorption des Eluates wurde bei 280 nm registriert. Die Präzision des HPLC-Assays von Vancomycin lag bei 4% bei 117 mg/l (Variationskoeffizient) (BOECKH et al., 1988). Die Nachweisgrenze lag bei 0.8 µg/ml. Die Wiederfindung betrug 96 bis 106%.

2.2.4.3 Fluorescence Polarisations Immunoassay (FPIA)

Die Konzentration von Vancomycin in den Lösungen wurden mittels des Fluorescence Polarisations Immunoassay in der von Schwenzer beschriebenen Technik unter Verwendung des TDx-Systems (Abbott, Wiesbaden) nachgewiesen (SCHWENZER et al., 1983). Der Variationskoeffizient dieser Methode wurde mit 4.3 bis 7.2% ermittelt (BOECKH et al., 1988). Die Wiederfindung betrug 93 bis 107%.

2.2.4.4 Versuchsprotokolle der Vancomycindesorption

Im Protokoll 1 wurde in 24 stündlichen Abständen über 10 Tage je ein Segment entnommen und wie unter 2.2.4.1. zu Bestimmung der Vancomycinkonzentration weiterverarbeitet.

In Protokoll 2 wurden ebenfalls in 24 stündlichen Abständen die Aortenfragmente entnommen und die Humanalbuminlösung komplett ausgetauscht. In beiden Gruppen wurden parallel zu den Entnahmen der Aortenallografts 800 µl aus der Humanalbuminlösung entnommen, und es wurde mittels FPIA die Vancomycin-konzentration bestimmt.

Nach 24, 48, 72, 96, 168, 240 Std. wurde ein Aortenfragment aus der Lösung entnommen und die Vancomycinkonzentration bestimmt. Parallel wurde stets eine Probe der Albumin-Lösung entnommen und auch in ihr die Vancomycinkonzentration bestimmt.

3 Ergebnisse

3.1 In vivo-Untersuchungen

3.1.1 In vitro-Kolonisierung der Polyesterprothesen

Die mediane Anzahl der vitalen Organismen im Inokulum, das zur in vitro-Kolonisierung eingesetzt wurde, betrug 8.5×10^8 KBE/ml (10^6 - 4×10^9). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Versuchsgruppen lag nicht vor. Fünf Hunde verstarben vor der Reoperation. Drei verstarben infolge einer akuten infektionsbedingten Anastomosenruptur fünf bzw. sechs Tage postoperativ (Abb.8), zwei weitere in Folge einer Sepsis am dritten und vierten postoperativen Tag.

Insgesamt konnten 18 Hunde in die Studie eingeschlossen werden.

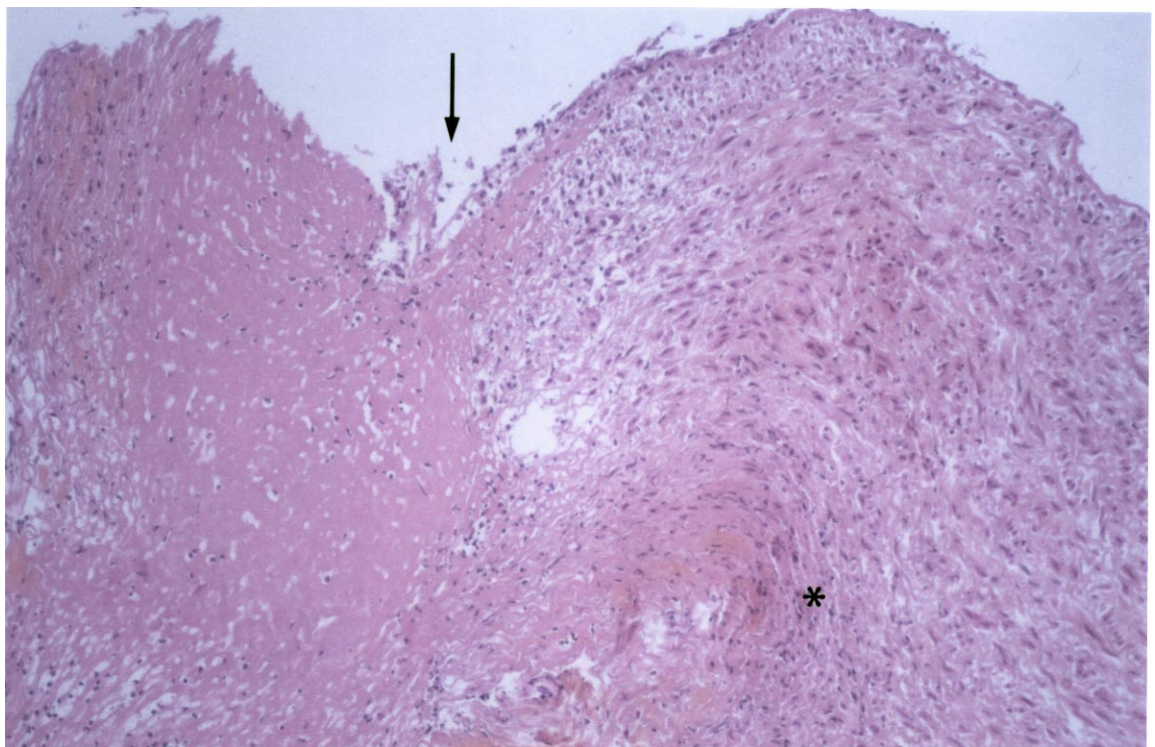


Abb. 8: Histologie einer infektionsbedingten Anastomosenruptur 5 Tage nach Implantation einer mit *S. epidermidis* RP-62 infizierten Gefäßprothese. ↑: markiert die Ruptur, * polymorphkernige Zellen in der Media aortae.

3.1.2 Makroskopisch-anatomische Befunde

Zum Zeitpunkt der Reoperation zeigten alle 18 initial implantierten Polyesterprothesen und alle sechs Polyesterprothesen der Kontrollgruppe (Gruppe I) makroskopisch anatomische Zeichen einer floriden Infektion (Tabelle 6). Alle Prothesen, mit Ausnahme einer in der Versuchsgruppe II, waren durchgängig. Das Retroperitoneum sowie die anliegenden Strukturen bei allen 24 Polyesterprothesen wiesen die Zeichen einer akuten Inflammation auf. Keine dieser Prothesen war inkorporiert. Alle Prothesen waren von einer bis in die Anastomosenbereiche hineinreichenden Abszeßhöhle, die ein eitriges Exsudat enthielt, umgeben. Insgesamt fanden sich 17 Pseudoaneurysmen.

In der Kontrollgruppe verstarben zwei Versuchstiere vor dem geplanten Versuchsende, einer an den Folgen einer Sepsis und ein anderer an den Folgen einer akuten infektionsbedingten Aortenruptur. Hingegen waren alle mit Aortenallografts behandelten Tiere am Versuchsende klinisch gesund. 50% der unbehandelten Aortenallografts waren zum Zeitpunkt der Explantation nicht inkorporiert und zeigten eine deutliche Perigraftinflammation (Abb. 9). Alle mit Antibiotika behandelten Allografts waren makroskopisch komplett eingeheilt. Wundheilungsstörungen traten nicht auf.

	Patency rate	Pseudo-aneurysmen	Anastomosen-ruptur	Perigraft-Inflammation	Graft-Inkorporation	Mean Score*
Gruppe I						
Initiale Prothese	6/6	6/6	0/6	6/6	0/6	12/18
Kontrollprothese	6/6	4/6	1/6	6/6	0/6	11/18 (NS)
Gruppe II						
Initiale Prothese	5/6	3/6	0/6	6/6	0/6	9/18
Unbehandeltes Allograft	5/6	0/6 (NS)	0/6	3/6 (NS)	3/6 (NS)	3/18(p<0.04)
Gruppe III						
Initiale Prothese	6/6	4/6	0/6	6/6	0/6	10/18
AB-behandeltes Allograft	6/6	0/6 (p< 0.03)	0/6	0/6 (p<0.01)	6/6 (p<0.01)	0/18 (p<0.002)
*Mean score = Pseudoaneurysmen + Anastomosenruptur + Perigraftinflammation Initiale Prothese: mit <i>S.epidermidis</i> RP-62 beimpfte Polyesterprothese ; Kontrollprothese: unbehandelte Polyesterprothese; Unbehandeltes Allograft: ohne Zusatz von Antibiotika kryokonserviertes Allograft; AB-behandeltes Allograft: mit Antibiotika behandeltes Allograft; NS: nicht signifikant. <i>p</i> -Werte gelten für Allograft versus initiale Prothese.						

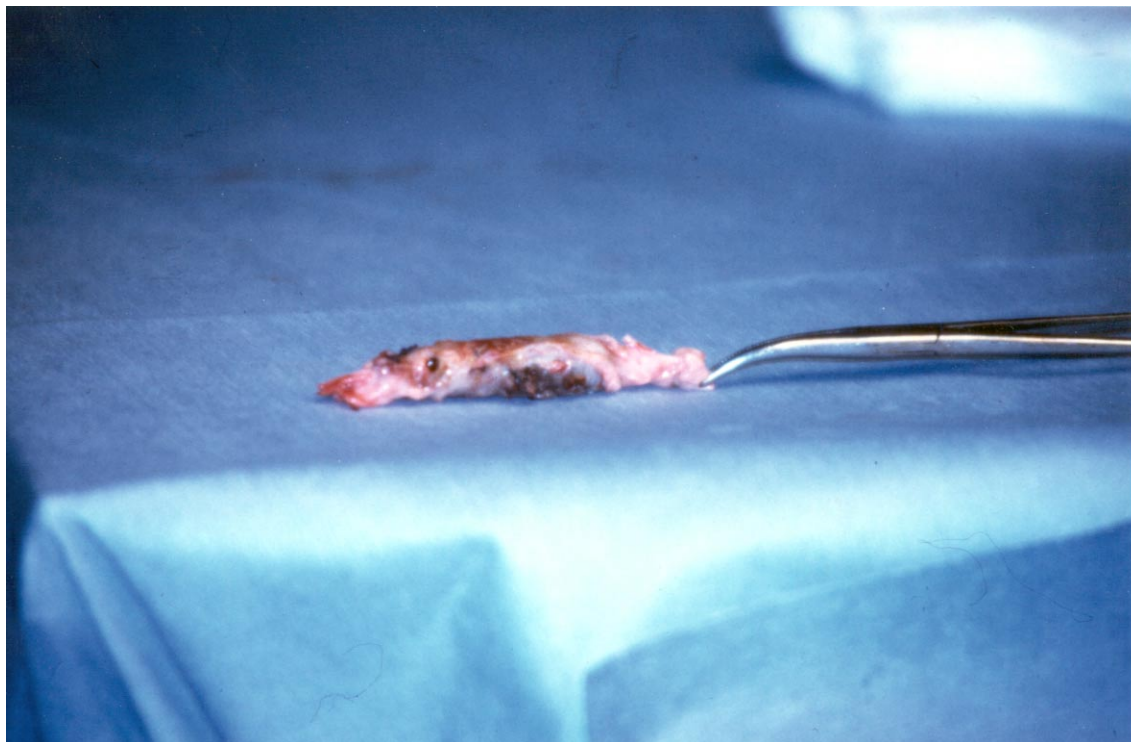


Abb. 9: Infiziertes Aortenallograft der Versuchsgruppe II

3.1.3 Mikroskopische Befunde

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich im Perigraftgewebe aller initial implantierten Prothesen eine inflammatorische Infiltration von Lymphozyten und Makrophagen (Abb. 10). Polmorphkernige Zelle fanden sich in 72 % der Proben, eine eitrig Nekrose in 17% (Tabelle 7). Im Perigraftgewebe der unbehandelten Allografts fand sich eine entzündliche Infiltration in vier von sechs Proben. In drei Fällen fanden sich polymorphkernige Zellen. Makroskopisch waren diese Prothesen nicht inkorporiert. In der Gruppe der mit Antibiotika behandelten Allografts (Gruppe III) zeigte sich in zwei von sechs Proben eine entzündliche Infiltration. Polymorphkernige Zellen fanden sich in einer von ihnen. Bei den anderen Versuchsproben gab es keine histologischen Entzündungszeichen (Abb. 11). Nach drei Wochen blieb die Gesamtanzahl der eitrigen Nekrosen in den Versuchsgruppen verglichen mit den initialen Prothesen unverändert ($p = \text{NS}$).

Tabelle 7: Mikroskopische Befunde des Perigraftgewebes der Polyesterprothesen und der Allografts

	Entzündliche Infiltration	Polymorphkernige Zellen	Eitrig Nekrose	Mean score*
Gruppe I				
Initiale Prothese	6/6	4/6	2/6	12/18
Kontrollprothese	6/6	5/6 (NS)	2/6	13/18 (NS)
Gruppe II				
Initiale Prothese	6/6	4/6	0/6	10/18
Unbehandeltes Allograft	4/6	3/6 (NS)	2/6 (NS)	9/18 (NS)
Gruppe III				
Initiale Prothese	6/6	5/6	1/6	12/18
AB-behandeltes Allograft	2/6 ($p < 0.03$)	1/6 ($p < 0.05$)	1/6	4/18 ($p < 0.01$)

*Mean score = Entzündliche Infiltration + Polymorphkernige Zellen + Eitrig Nekrose. Initiale Prothese: mit *S.epidermidis* RP-62 beimpfte Polyesterprothese; Kontrollprothese: unbehandelte Polyesterprothese; Unbehandeltes Allograft: ohne Zusatz von Antibiotika kryokonserviertes Allograft; AB-behandeltes Allograft: mit Antibiotika behandeltes Allograft; NS: nicht signifikant. p -Werte gelten für Allograft versus initiale Prothese.

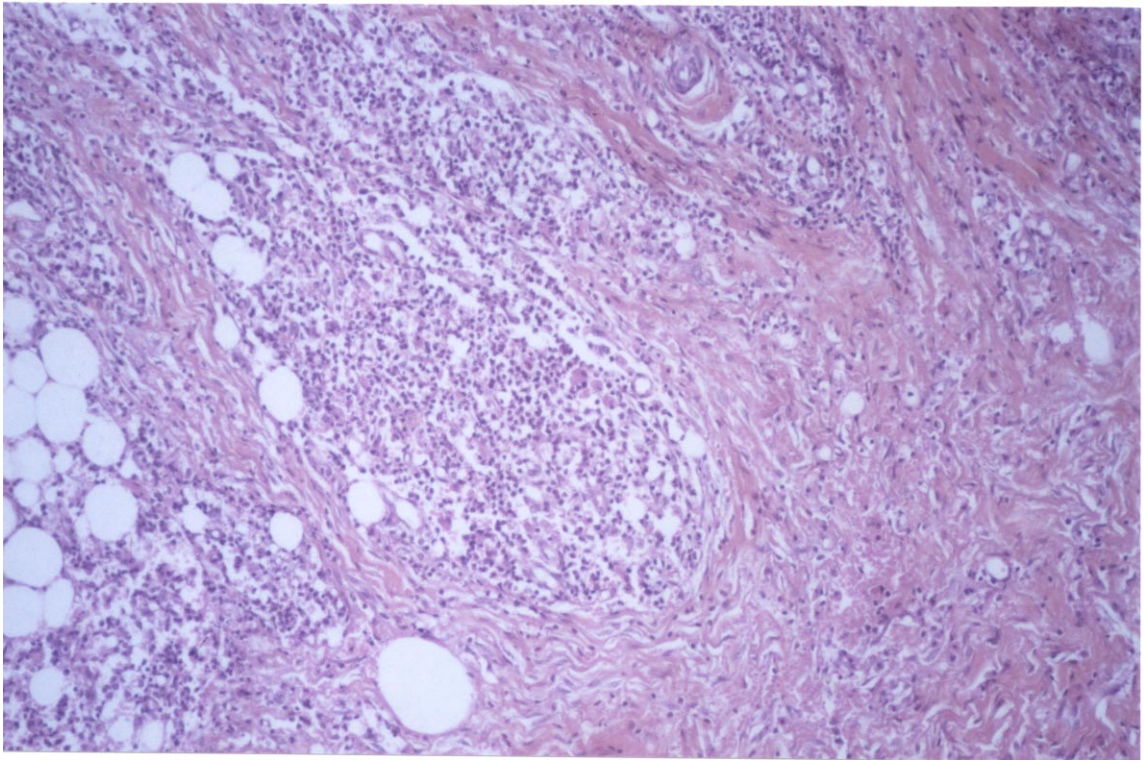


Abb. 10: Perigraftgewebe eines Hundes 7 Tage nach Implantation einer infizierten gelatinebeschichteten Polyesterprothese. Es findet sich eine inflammatorische Infiltration des Gewebes mit polymorphkernigen Zellen. Hematoxylin-Eosin, x80.

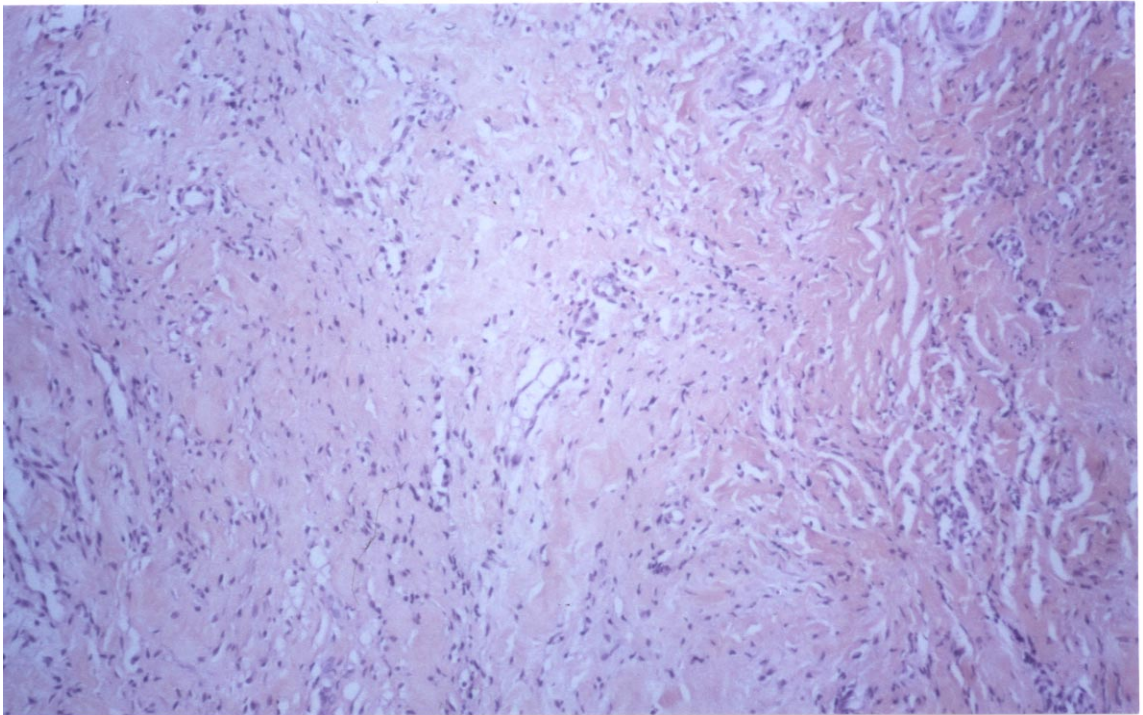


Abb. 11: Perigraftgewebe eines Hundes 21 Tage nach Implantation eines mit Antibiotika behandelten Allografts. Es findet sich fibrotisches Gewebe ohne Hinweis auf eine Inflammation, Hematoxylin-Eosin, x80.

Die Adventitia im Anastomosenbereich der initial implantierten Prothesen zeigte in 83% der Fälle eine entzündliche Infiltration (Abb. 12). In 61% von ihnen enthielt dieses Infiltrat polymorphkernige Zellen (Tabelle 8). In den Gruppen II und III betrug die Inzidenz der entzündlichen Infiltration im Anastomosenbereich 67% (8 von 12 in jeder Gruppe). Polymorphkernige Zellen fanden sich dabei in 37.5% (3 von 12 in jeder Gruppe). Die anderen explantierten Allografts zeigten histologisch keine Hinweise auf eine Entzündung (Abb. 13).

Tabelle 8: *Mikroskopische Befunde im Anastomosenbereich der Polyesterprothesen und der Allografts*

	Perianastomotische Entzündliche Infiltration	Polymorph- kernige Zellen	Eitrige Nekrose	Aortitis	Mean score*
Gruppe I					
Initiale Prothese	10/12	7/12	2/12	1/12	20/48
Kontrollprothese	10/12	8/12	4/12	3/12	25/48 (NS)
Gruppe II					
Initiale Prothese	10/12	7/12	1/12	0/12	18/48
Unbehandeltes Allograft	8/12	3/12 (NS)	1/12	2/12 (NS)	14/48 (NS)
Gruppe III					
Initiale Prothese	10/12	8/12	3/12	1/12	22/48
AB-behandeltes Allograft	8/12	3/12 ($p < 0.05$)	0/12 (NS)	0/12 (NS)	11/48 ($p < 0.01$)

*Mean score = Perianastomotische Entzündliche Infiltration + Polymorphkernige Zellen + Eitrige Nekrose + Aortitis.

Initiale Prothese: mit *S.epidermidis* RP-62 beimpfte Polyesterprothese; Kontrollprothese: unbehandelte Polyesterprothese; Unbehandeltes Allograft: ohne Zusatz von Antibiotika kryokonserviertes Allograft; AB-behandeltes Allograft: mit Antibiotika behandeltes Allograft; NS: nicht signifikant.

p –Werte gelten für Allograft versus initiale Prothese.

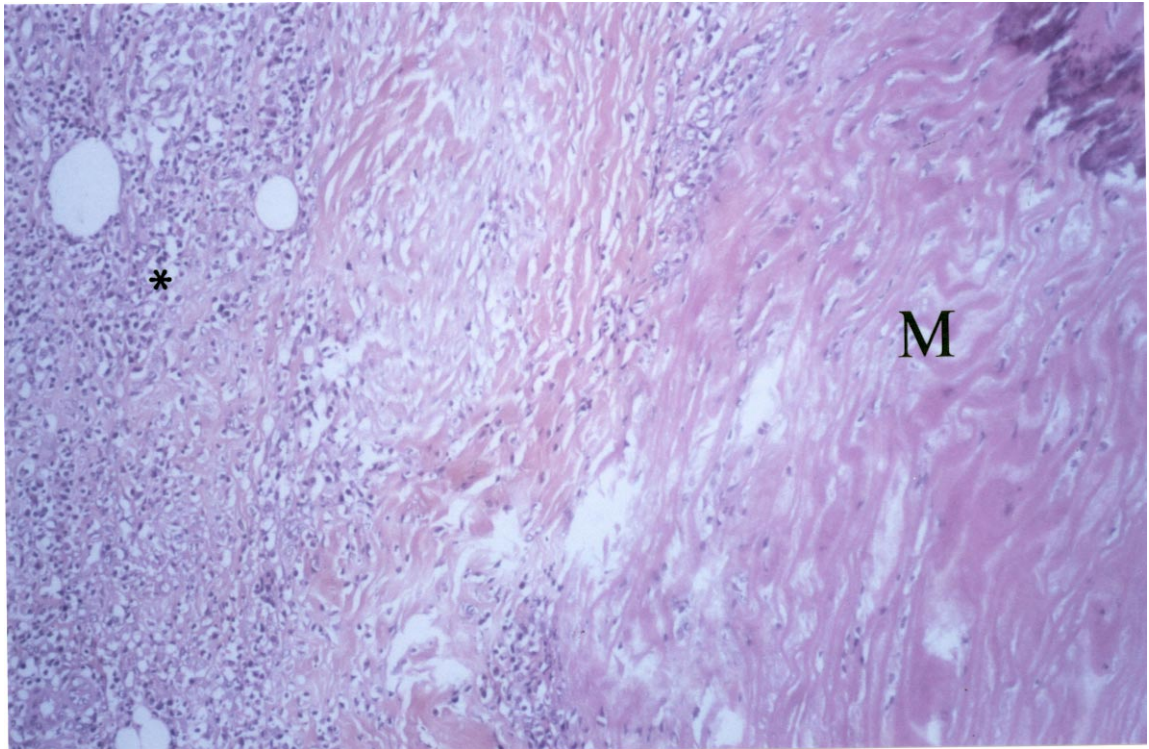


Abb. 12: Perianastomotisches Gewebe eines Hundes sieben Tage nach Implantation einer infizierten Polyesterprothese. Es finden sich eitrige Nekrosen (*) im Bereich der perianastomotischen Fibrose, M= Media aortae, Hematoxylin-Eosin, x80.

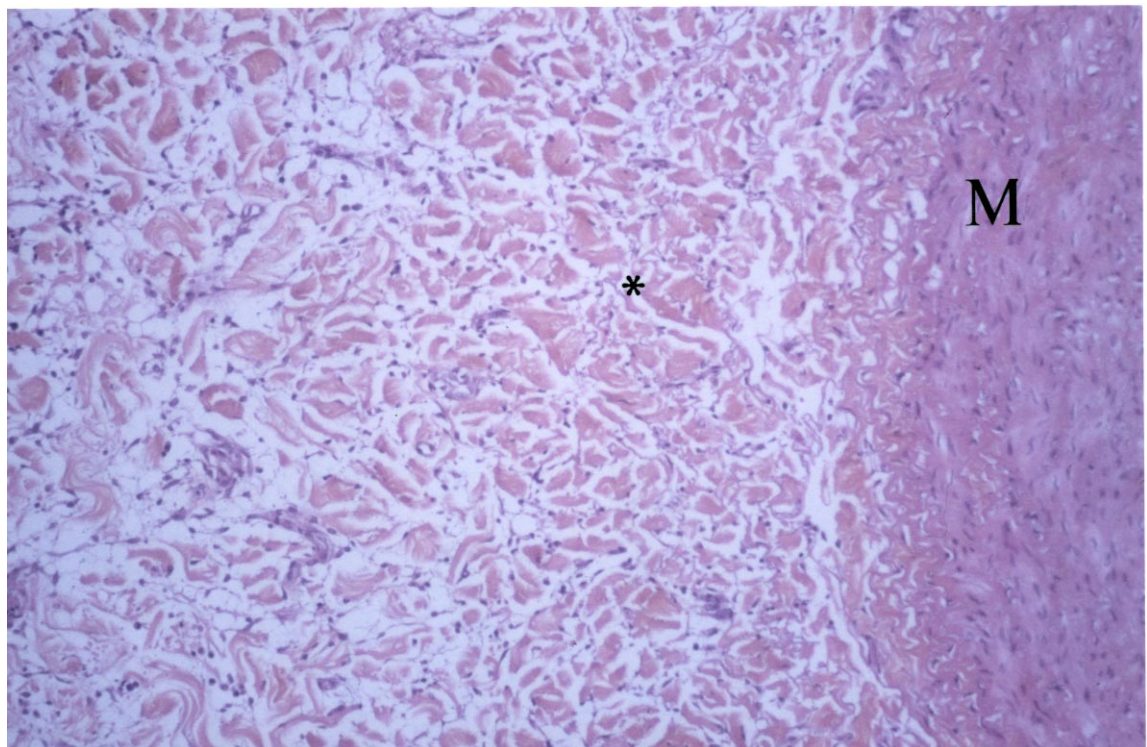


Abb. 13: Perianastomotisches Gewebe eines Hundes 21 Tage nach Implantation eines mit Antibiotika behandelten Allografts. Es zeigen sich weder in der Adventitia noch im umgebenden fibrotischen Gewebe (*) Hinweise auf eine Inflammation, M= Media aortae, Hematoxylin-Eosin, x80.

3.1.4 Bakteriologische Untersuchungen

Die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen sind in Tabelle 9 wiedergegeben. Bei der Reoperation waren alle initial implantierten Gefäßprothesen mit *S. epidermidis* RP-62 infiziert. Hinsichtlich der Bakteriendichte auf den Gefäßprothesen bestand in den verschiedenen Versuchsgruppen kein signifikanter Unterschied ($p = \text{NS}$). In der Gruppe I waren zum Versuchsende alle implantierten Prothesen infiziert. In der Gruppe II wurde der Studienkeim auf einer Gefäßprothese gefunden (Tabelle 9). In dieser Versuchsgruppe fand sich bei zwei weiteren Prothesen ein Bakterienwachstum. Diese waren auch makroskopisch nicht inkorporiert. In einem Falle fanden sich β -hämolyisierende *Streptokokken* der Serogruppe C in einer Konzentration von $3.5 \cdot 10^4$ KBE/cm², bei einer weiteren Prothese *Staphylococcus chromogenes* in einer Konzentration von $3.34 \cdot 10^5$ KBE/cm². Während die Kulturen der mit Antibiotika behandelten Allografts der Gruppe III steril waren, waren alle Prothesen der Kontrollgruppe (Gruppe I) mit *S. epidermidis* RP-62 infiziert ($p < 0.01$ im Vergleich zur Gruppe III). In der Gruppe III wurde kein Begleitwachstum von anderen Keimen gefunden.

Die Perigraftflüssigkeit und das Perigraftgewebe, die während der Reoperation und am Versuchsende gewonnen wurden, waren in der Kontrollgruppe in 50%, respektive in 25% positiv für den Studienkeim, während die bei den Allografts gewonnen Proben komplett steril waren. Bei diesen Untersuchungen waren alle Organproben und Blutkulturen steril. Während der gesamten Versuchsdauer wurde bei dem Studienkeim zu keinem Zeitpunkt eine Änderung seines Resistenzspektrums gefunden.

Tabelle 9: Mikrobiologische Ergebnisse der durch *S. epidermidis* RP-62 verursachten Protheseninfektionen

	Anzahl der positiven Kulturen /Anzahl der Untersuchungen		Viablen Keime
	Prothesen	Fragmente	Median (Range) (KBE/ cm ²)
Gruppe I			
Initiale Prothese	6/6	12/12	7.9×10^4 (6×10^3 - 1×10^6)
Kontrollprothese	6/6	12/12	9.8×10^4 (1.6×10^4 - 1.1×10^6)
Gruppe II			
Initiale Prothese	6/6	12/12	2.03×10^4 (1.94×10^3 - 4.61×10^5)
Unbehandeltes Allograft	1/6*	2/12†	5.54×10^4
Gruppe III			
Initiale Prothese	6/6	12/12	3.32×10^3 ($1.0^3 \times 10^3$ - 2.95×10^4)
AB-behandeltes Allograft	0/6*	0/12‡	0
Initiale Prothese = mit <i>S.epidermidis</i> RP-62 beimpfte Polyesterprothese; Kontrollprothese = unbehandelte Polyesterprothese; Unbehandeltes Allograft: ohne Zusatz von Antibiotika kryokonserviertes Allograft; AB-behandeltes Allograft: Antibiotika behandeltes Allograft; * $p < 0.01$ Allograft versus initiale und Kontrollprothese. † $p < 0.001$ Allograft versus initiale und Kontrollprothese. ‡ $p < 0.0001$ Allograft versus initiale und Kontrollprothese.			

3.2 In vitro-Untersuchungen

Im Rahmen der in vitro-Untersuchungen wurden die Vancomycinspiegel in der Kryokonservierungslösung, in den Waschlösungen, in den Aortenallografts und den Inkubationsmedien mittels HPLC oder FPI ermittelt.

3.2.1 Vancomycinkonzentration in der Kryokonservierungslösung

Die mittlere Vancomycinkonzentration in den Kryokonservierungslösungen betrug 33.4 mg/l (+/-5.3mg/l). Bezogen auf die Gesamtwiederfindung von Vancomycin in den Aortenallografts, den Konservierungs-, Wasch- und Humanalbuminlösungen entsprach dies einem aus den Allografts freigesetzten Anteil von 39.5%.

3.2.2 Vancomycinkonzentration in den Waschlösungen

Durch das Auswaschen von DMSO aus den Aortenallografts kam es zu einer Freisetzung von Vancomycin aus dem Gewebe. Bezogen auf die Gesamtwiederfindung von Vancomycin entsprach dies einem prozentualen Freisetzungsanteil von 3.6% für die Waschlösung mit 8%DMSO, 2.4% mit 4% DMSO, 1.5% mit 2% DMSO, und 1.6% für NaCl 0.9%.

3.2.3 Vancomycinkonzentration in den porcinen Aortenallografts

Nach der Kryokonservierung, dem Auftauen und Waschen verbleiben im Mittel 51.4 % des Vancomycins in den Aortenallografts. Dies entspricht einer mittleren Vancomycin-konzentration von 186.5 mg/kg.

3.2.4 Freisetzung von Vancomycin aus den porcinen Aortenallografts

In Protokoll 1 ist nach 24 Stunden ca. die Hälfte der Vancomycingehaltes der Allografts in die Humanalbuminlösung freigesetzt. Bei einer mittleren Vancomycinkonzentration von 13.7 mg/l (+/-0.68) in der Humanalbuminlösung zeigte sich eine Sättigungskinetik. Die mittlere Vancomycinkonzentration in den Allograftfragmenten betrug 84.4 mg/kg (+/-19.9 mg/kg), ohne signifikanten Abfall über die Zeit ($p=NS$) (Abb.14).

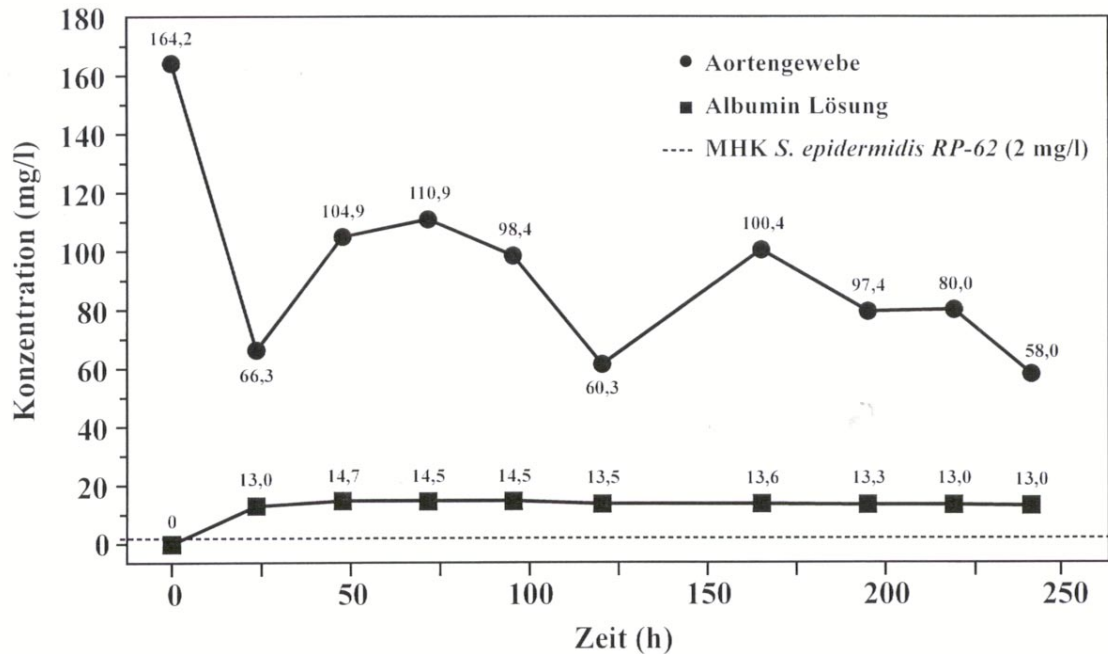


Abb. 14: Desorption von Vancomycin aus porcinen Aortenallografts nach Versuchsprotokoll 1 in 5%-Humanalbumin (37°C, pH 7.4). Aufgetragen sind die Gewebekonzentrationen und die Konzentrationen in der Inkubationslösung.

Die Desorption von Vancomycin aus den porcinen Aortenallografts gemäß Versuchsprotokoll 2 ist in Abb.15 wiedergegeben

In Versuch 2 kam es mit jedem Wechsel der Inkubationslösung zu einem exponentiellen Abfall der Vancomycinkonzentration in den Aortenallografts. Nach mehr als 72 Stunden, entsprechend einem dreimaligem Wechsel der Inkubationslösung, kam es zu keiner weiteren Freisetzung von Vancomycin. Nach 96 Stunden ließ sich in der Humanalbuminlösung kein Vancomycin nachweisen. Zu diesem Zeitpunkt betrug die mittlere Vancomycinkonzentration in den Allograftfragmenten 21.4 mg/kg.

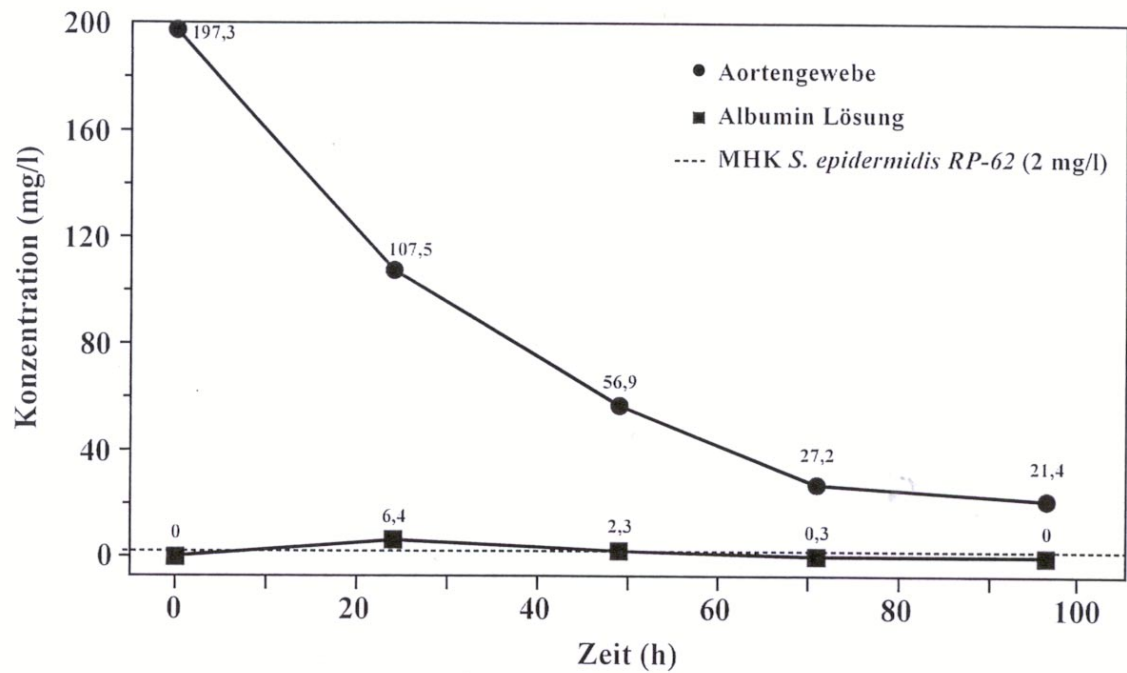


Abb. 15: Desorption von Vancomycin aus porcinen Aortenallografts nach Versuchsprotokoll 2 in 5%-Humanalbumin (37°C, pH 7.4). Aufgetragen sind die Gewebekonzentrationen gemittelt aus Doppelbestimmungen und die Konzentrationen in den Inkubationslösungen.

4 Diskussion

4.1 In vivo-Untersuchung

4.1.1 Relevanz des Versuchsmodells

Dem experimentellen Ansatz einer Untersuchung kommt entscheidende Bedeutung für ihre Aussagekraft zu. Ist es doch ihr Ziel pathophysiologische Abläufe zu simulieren. Das in dieser Untersuchung gewählte Modell der Infektion einer Aortenprothese mit *S. epidermidis* simuliert die klinische Situation einer Prothesenspätinfektion mit Ausbildung einer Inflammation des Perigraftgewebes und falscher Aneurysmen im Anastomosenbereich (BERGAMINI et al., 1988; MARTIN et al., 1989; GOËAU-BRISSENIÈRE et al., 1994). Dieses Modell unterscheidet sich von der klinischen Situation nur in dem Grad der Kontamination und der benötigten Zeit bis zur Ausbildung der Infektion (MARTIN et al., 1989; GOËAU-BRISSENIÈRE et al., 1994). Die in dieser Arbeit angewandte Technik der in vitro-Kolonisation ermöglicht eine gute Reproduzierbarkeit in der quantitativen Kolonisation der Prothese (GOËAU-BRISSENIÈRE et al., 1994) mit Ausbildung einer konstanten Protheseninfektion innerhalb einer Woche.

4.1.2 Protokoll der Kryokonservierung

Das in dieser Arbeit angewandte Protokoll der Kryokonservierung folgte dem klinischen Protokoll für vaskuläre Allografts der lokalen Gewebebank (*Banque de Tissu HP-AP, Hôpital St.Louis, Paris*). Es differiert von den bei Herzklappen angewandten Protokollen hinsichtlich der Inkubationsdauer in der Antibiotikallösung. Dies beruht auf der Erkenntnis, daß die klinisch im Rahmen von Multiorganentnahmen gewonnen Aorten und ilio-femoralen Arterien im Vergleich zu den Herzklappen einen höheren Kontaminationsgrad aufweisen (EUGÈNE et al., 1996). Dies ist einerseits in der Entnahmereihenfolge begründet, bei der das Herz am Beginn und die Gefäße am Ende der Multiorganentnahme gewonnen werden. Zum anderen ist durch die intestinale Transmigration intraabdominal mit einer höheren Kontamination zu rechnen (DURHAM et al., 1986).

4.1.3 Eigene Ergebnisse

Die vorliegende experimentelle Untersuchung belegt die Effizienz von kryokonservierten Aortenallografts für die in situ-Behandlung einer durch *S. epidermidis* verursachten Protheseninfektion der Aorta.

In dieser Studie wurde das klinische Isolat eines *S. epidermidis* Stammes verwandt, da dieser klinisch zunehmend an Bedeutung gewinnt (BANDYK et al., 1991a). *S. epidermidis* RP-62 produziert eine extrazelluläre aus Glykokalyx bestehende Matrix, die zum einen die Adhärenz an prothetischem Material verbessert und zum anderen das Bakterium vor der Antibiotikapenetration schützt. Deren Bedeutung wurde in Kapitel 1.7.3. bereits dargelegt.

Wie an Hand der Ergebnisse der Gruppe II gezeigt wurde, sind unbehandelte kryokonservierte Aortenallografts resistenter gegen eine Reinfektion als synthetische Gefäßprothesen. Drei von sechs Protheseninfektionen konnten mittels kryokonservierter Aortenallografts ohne irgendeine lokale oder systemische Antibiotikagabe innerhalb von drei Wochen zur kompletten Ausheilung gebracht werden. Diese Allografts waren makroskopisch komplett inkorporiert. Die mikrobiologischen Untersuchungen waren negativ. Darüber hinaus zeigte sich in der Histologie ein deutlicher Rückgang der Entzündungsparameter im Vergleich zur Primärinfektion. Dies ist ein bemerkenswertes Ergebnis in sofern, als daß die Allografts in ein Gebiet mit einer floriden Infektion des Perigraftgewebes und der Anastomosen implantiert wurden, und alle Kontrollprothesen der Gruppe I am Versuchsende infiziert waren.

Die Mechanismen der Infektionsresistenz von kryokonservierten Allografts sind bislang unklar. Mitchell zeigte, daß durch die Kryokonservierung die amorphe und fibrilläre extrazelluläre Matrix erhalten bleibt, die immunologisch inert ist und so das Allograft vor autolytischen Prozessen schützt (MITCHELL et al., 1995). Wie Boren und Mitarbeiter zeigten, bleibt im Gegensatz zu den „frischen“ Allografts bei der Kryokonservierung die intimale Integrität erhalten, die zu einer Verminderung der Thrombogenität führt und so das Risiko der hämatogenen bakteriellen Kolonisation reduziert (BOREN et al., 1977). Die aktiven und passiven Eigenschaften von Aortenallografts, wie die tierexperimentell nachgewiesene Präsenz von MHC (major histocompatibility complex)–Antigenen der Klasse I und II (KHATIB u. LUPINETTI, 1990), mit subsequenter T-Zellaktivierung (FISCHLEIN et al., 1995), der Expression von Adhäsionsmolekülen, wie ELAM-1 (endothelial leukocyte adhesion molecule), VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule)

und ICAM-1 (intercellular adhesion molecule), die nach Kryokonservierung induziert werden können (MULLIGAN et al., 1994), mögen eine Rolle bei der Immunmodulation des Wirtsorganismus und der Bakterienadhärenz spielen, bedürfen jedoch weiterer Evaluierung in experimentellen Untersuchungen.

Wie in dieser Studie gezeigt wurde, ist die Resistenz kryokonservierter Allografts nicht komplett. So sind auch Aortenallografts grundsätzlich von der Persistenz der Perigraftinfektion und der konsekutiven Infektion des Grafts, aber auch durch andere Bakterien, die als Kontaminanten während der septischen Reoperation auftreten können, bedroht. Die Antibiotikabeladung während der 48 stündigen Inkubation vor der Kryokonservierung, die zum Zwecke der Dekontamination durchgeführt werden, scheinen zur erhöhten Infektionsresistenz der Aortenallografts beigetragen zu haben, die in der Versuchsgruppe III beobachtet wurde.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein auf Vancomycin sensibler (MHK 2.0 mg/ml) *S. epidermidis*-Stamm eingesetzt, wobei Vancomycin ebenfalls zur Dekontamination während der Kryokonservierung eingesetzt wurde. Die Freisetzung von Vancomycin aus den Allografts in das Perigraftgewebe und die in den in vitro-Untersuchungen gezeigte persistente Vancomycinkonzentration scheinen wichtige Mechanismen bei der Infektionsbehandlung zu sein. Denn alle mit Antibiotika behandelten Allografts waren perfekt inkorporiert mit negativem Kulturergebnis und wiesen eine signifikante Verminderung der histologischen Entzündungszeichen ($p < 0.01$ im Vergleich zu initialen Prothese) am Versuchsende auf. Auf der anderen Seite waren drei von sechs der unbehandelten Allografts infiziert. Bei den β -hämolytischen Streptokokken der Gruppe C und *Staphylococcus chromogenes*, die auf zwei unbehandelten Allografts der Gruppe II nachgewiesen wurden, handelt es sich wahrscheinlich um Kontaminanten während der Implantation der Allografts in ein septisches Operationsgebiet. Da die Allografts nicht mit Antibiotika behandelt waren, konnten diese Keime wachsen und zur Reinfektion führen.

Die in dieser Studie gewählte Implantationsdauer von drei Wochen erscheint kurz und eine Extrapolation in Bezug auf spätere Infektionen auszuschließen. Der Nachweis negativer Blutkulturen, Gewebekulturen und die perfekte Inkorporation sprechen für eine Resistenz gegen eine frühauftretende Reinfektion.

Die Antibiotikabehandlung der Aortenallografts mit Vancomycin und Lincomycin orientierte sich in der vorliegenden Studie an dem klinischen Protokoll für vaskuläre

Allografts der Gewebekbank in Paris. Aus der in dieser Studie gezeigten Bedeutung der Antibiotika für die Resistenz gegen eine Reinfektion resultieren wichtige Implikationen für die zukünftige Behandlung von Aortenallografts. So sollte sich die Wahl des Antibiotikums nicht nur nach dem Keimspektrum richten, das bei der Kontamination von Aortenallografts im Rahmen ihrer Verarbeitung zur Kryokonservierung angewandt wird, sondern auch nach dem Spektrum der Keime, die bei der in situ-Behandlung einer Protheseninfektion eine Rolle spielen. Weitere experimentelle Untersuchungen sind notwendig, um die für die Infektionsbehandlung optimalen Antibiotika zu bestimmen. Über den Langzeitverlauf von kryokonservierten Allografts zum Aortenersatz liegen zur Zeit keine Daten vor. Die bei „frischen“ Allografts zu vermutenden Spätdegenerationen (KIEFFER et al., 1993) scheinen von den Ergebnissen beim Aortenklappen- und Aorta ascendens-Ersatz mit kryokonservierten Allografts extrapoliert (ZWISCHENBERGER et al., 1989; McGRIFIN et al., 1992) bei kryokonservierten Aortenallografts deutlich geringer zu sein. Weitere Modifikationen in der Präparations- und Kryokonservierungstechnik mit dem Ziel der Verminderung der Antigenität der Allografts mögen zu einer Verbesserung der Langzeitergebnisse beitragen.

In dem hier verwandten Versuchsmodell konnte gezeigt werden, daß Aortenallografts, selbst ohne Zusatz von Antibiotika, in der Lage sind eine Protheseninfektion innerhalb von drei Wochen zur kompletten Ausheilung zu bringen. Dennoch scheinen die in der Präparation der Allografts verwendeten Antibiotika essentiell zu sein, um optimale therapeutische Ergebnisse zu erzielen.

4.1.4. Ergebnisse anderer Studien

Die ersten experimentellen Untersuchungen der Wertigkeit arterieller Allografts zur Infektionsbehandlung wurden 1958 von Harrison und 1959 von Foster berichtet (HARRISON, 1958; FOSTER et al., 1959). Beide wiesen eine insuffiziente Infektionsresistenz für gefriergetrocknete Allografts nach, die zahlreiche Gewebsfrakturen aufwiesen. Die ersten experimentellen Hinweise auf eine intrinsische Infektionsresistenz von frischen arteriellen Allografts wurden von Moore und Mitarbeitern 1975 beschrieben (MOORE et al., 1975). Sie untersuchten die Effektivität von frischen arteriellen Auto- und Allografts im Vergleich zu Dacron-Prothesen zur Gefäßrekonstruktion im Bereich einer mit *S. aureus* infizierten Leistenwunde bei Hunden. Unter einer über die ersten 6 Tage

durchgeführten parenteralen Antibiotikatherapie mit Keflin (2x25mg/kg i.m.) beobachtete er eine Ausheilungsrate von 91.6% bei den Autografts und 83.3% bei den Allografts, hingegen nur eine von 12.5% bei den Dacron-Prothesen. Neben der Infektionsresistenz konnte hier zum ersten Mal gezeigt werden, daß eine Wundinfektion unter einer systemischen Antibiose und der Verwendung von frischen, arteriellen Auto- und Allografts zur kompletten Ausheilung gebracht werden kann.

1996 zeigte Koskas an einem xenogenen Modell eine höhere Infektionsresistenz von bei 4°C konservierten humanen Aortenallografts im Vergleich mit ePTFE (expanded polytetrafluoroethylene)-Prothesen gegenüber einer Bakteriämie von $2.6 \pm 1.8 \times 10^8$ KBE eines *Staphylococcus aureus*-Stammes (KOSKAS et al., 1996).

Ein Vergleich der Resistenz von frischen und kryokonservierten Allografts wurde von Litzler aus Rouen, Frankreich an einem Hundemodell durchgeführt (LITZLER et al., 1999). In dieser Versuchsreihe wurden Aortenallografts zusammen mit *Staphylococcus aureus* PR 209 kontaminierte Dacron-Prothesen implantiert. Neben einer besseren Integrität des Endothels konnte eine höhere Infektionsresistenz für kryokonservierte Allografts nachgewiesen werden. Hinsichtlich der Bedeutung der Antibiotikabeladung existieren nur experimentelle Studien an mit Antibiotika beschichteten Gefäßprothesen. In diesen konnte gezeigt werden, daß mit Rifampicin behandelte Polyesterprothesen hoch resistent gegen Reinfektionen waren, wenn sie zur in situ-Behandlung einer Protheseninfektion implantiert wurden (COLBURN et al., 1992; GOËAU-BRISSENIÈRE et al., 1994).

4.2 In vitro-Untersuchungen

4.2.1 Eigene Ergebnisse

Die Ergebnisse der in vivo-Untersuchungen werden durch die in vitro-Messungen der Antibiotikakonzentrationen unterstützt. Wie bereits aus den in vivo-Untersuchungen zu erwarten, lassen sich nach Inkubation für 48 Stunden in einer Antibiotikallösung und anschließender Kryokonservierung hohe Medikamentenspiegel von Vancomycin im Gewebe nachweisen. Die im Rahmen des Auftauvorganges durchgeführte Spülung in Lösungen sinkender DMSO-Konzentration führt zu einer Verminderung der Vancomycinkonzentration im Gewebe um 11.1% des Ausgangswertes. Die nach dem

Auftauvorgang verbleibende Gewebekonzentration liegt jedoch um den Faktor 6 (5.5-7) höher als der unter klinischen Bedingungen angestrebte Mindestserumspiegel und um den Faktor 90 (82-100.5) höher als die minimale Hemmkonzentration des Studienkeimes *S.epidermidis* RP-62. Die Höhe der nachgewiesenen Gewebe-Konzentrationen ist in sofern bemerkenswert, da sie bei einem scheinbaren Verteilungsvolumen von 0.43 (bis zu 0.84) l/kg und bei einer Plasmaproteinbindung von 55% nicht zu erwarten war. Dies legt eine erhöhte Affinität zu Bestandteilen der Aortenwand nahe, bedarf jedoch weiterer Untersuchungen.

In den durchgeführten Untersuchungen konnten zwei unterschiedliche Situationen simuliert werden. In Versuch 1 kam es innerhalb von 24 Stunden zu einer Sättigungssituation die über 10 Tage stabil blieb. Die in Humanalbumin-Lösung erreichte Konzentration liegt mit 13.7 mg/l (+/-0.68) im therapeutischen Bereich. Diese Ergebnisse legen nahe, daß es bei gleichzeitiger systemischer Applikation von Vancomycin bei einem therapeutischen Serumspiegel möglich ist, für die Dauer der Systemantibiose eine hohe Gewebekonzentration von Vancomycin im Allograft aufrechtzuerhalten.

In Versuch 2 wurden in 24 Stunden Abständen die Humanalbuminlösungen ausgetauscht, hierunter waren 4 Tage nach Versuchbeginn supratherapeutische Spiegel nachweisbar. Selbst unter der Situation eines subtherapeutischen Serumspiegels (0-9,4 mg/l), der eine ständige Freisetzung aus dem Allograft erlaubt, ist auch noch nach vier Tagen eine therapeutische Vancomycinkonzentration von 21,4 mg/l in den Allograft vorhanden. Die Tatsache, daß nach mehr als 72 Stunden in den Humanalbuminlösungen kein Vancomycin nachgewiesen wurde, spricht für eine Fixierung von Vancomycin im Aortengewebe, die einen Infektionsschutz ermöglichen könnte.

4.2.1.1 Nachweismethoden von Vancomycin

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei etablierte Nachweismethoden der Vancomycinkonzentration angewandt. Sowohl unter Forschungs- wie auch unter Routinebedingungen sind für den FPIA gute Ergebnisse bei der Überprüfung der Präzision und Wiederfindung nachgewiesen. Borner und Mitarbeiter konnten eine sehr gute Übereinstimmung ($r = 0.975$) mit der HPLC bei der Bestimmung von Serumkonzentrationen nachweisen (BORNER,1990), so daß der FPIA alternativ zur HPLC

eingesetzt werden kann. Für Bestimmungen aus Körpergeweben bleibt die HPLC die Methode der Wahl.

4.2.1.2 Limitation der Untersuchung

Wenngleich in den durchgeführten in vitro-Untersuchungen die Quantifizierung von Vancomycin in den Aortenallografts und auch die Freisetzungskinetik in eine Humanalbumin-Lösung als Simulation zweier klinischer Situationen standardisiert durchgeführt werden konnte, ist die Extrapolation auf eine klinische Situation nur mit Einschränkungen möglich. Zum einen sind die Allografts in dem in vitro-Modell nicht einem pulsatilen Blutstrom ausgesetzt, zum anderen fehlt die Exposition zum umgebenden Gewebe des Retroperitonealraumes.

Die optimale Simulation der klinischen Situation ließe nur ein Tierversuch zu, bei dem die Prothesen nach definierten Zeitpunkten explantiert würden. Die öffentlich geforderte Minimierung der Anzahl von Tierversuchen lassen das gewählte experimentelle Vorgehen als gerechtfertigt erscheinen.

4.2.2 Ergebnisse anderer Studien

Bislang liegen, bis auf die in dieser Arbeit gezeigten Ergebnisse keine Daten zu Adsorption und Freisetzung von Antibiotika in bzw. aus Aortenallografts vor.

Hingegen wurden in vitro-Untersuchungen zur Antibiotikafreisetzung aus synthetischen Prothesenmaterial berichtet.

Haverich und Mitarbeiter berichteten über Elutions-Experimente an mit durch das Gentamycin-Derivat EMD 46/217 vorbeschichtete Dacron-Prothesen. Während einer dreiwöchigen Versuchsdauer konnte eine verzögerte Antibiotika-Freisetzung aus dem Prothesenmaterial beobachtet werden, wenn die Beschichtung nicht durch das Antibiotikum allein, sondern durch ein Antibiotika/Fibrinklebergemisch vorgenommen wurde (HAVERICH et al., 1992). Dieser Befund konnte in einem weiteren Experiment bestätigt werden, in dem diese Art der Vorbeschichtung in Hinblick auf ihre Infekteresistenz in vitro untersucht wurde. So blieb der Durchmesser der Hemmhöfe um runde Dacronsegmente von 10mm Größe auf mit *Bacterium subtilis* infizierten Kulturplatten nach ihrer Beschichtung mit dem Antibiotikum/Fibrinklebergemisch über 3 Wochen annähernd konstant, während es nach Vorbehandlung mit dem Antibiotikum allein über

den Beobachtungszeitraum zu einer kontinuierlichen Verringerung der antibakteriellen Aktivität kam. Diese Befunde wurden schließlich im in vivo-Experiment bestätigt, in dem die behandelten Dacronsegmente in die Aorta descendens von Hausschweinen implantiert wurden. Hier konnte sowohl eine erhöhte Infektoresistenz gegen eine Bakteriämie mit *S. aureus*, als auch eine erhöhte lokale Antibiotikakonzentration für das Antibiotikum/Fibrinklebergemisch nachgewiesen werden.

Malassiney und Mitarbeiter untersuchten in verschiedenen synthetischen Gefäßprothesen die Aufnahme und Freisetzung von Rifampicin (MALASSINEY et al., 1996). Sie fanden eine besonders starke Freisetzung in den ersten drei Stunden nach Inkubation in einer Human-Albumin-Lösung von bis zu 68%. Nach 24 Stunden beobachteten sie wie im Versuch 1 der in vitro-Experimente eine Sättigungskinetik, jedoch auf einem Niveau von 2-5 % der Ausgangskonzentration. Interessanterweise konnten sie im in vivo-Experimenten am Hundemodell nach drei Tagen noch signifikante Rifampicin-Konzentrationen auf den Prothesen nachweisen, wobei die Konzentrationen in gelatinebeschichteten signifikant höher waren als bei Kollagen-beschichteten Prothesen ($p < 0.02$).

Muhl und Mitarbeiter untersuchten die Aufnahme- und Freisetzungskinetik von Vancomycin aus verschiedenen Dacron-Prothesen. In dieser Studie kam es nach einer Stunde zu einer Freisetzung von $775 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ bis $3691 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ Prothesenmaterial. Bei den gelatinebeschichteten Prothesen konnte die Freisetzung vervierfacht werden, wenn die Prothesen für mehr als 24 Stunden in Vancomycin inkubiert wurden, was für andere Prothesen nicht nachgewiesen werden konnte. Die Freisetzung von Vancomycin in eine Plasmalösung konnte bis zu 72 Stunden gezeigt werden, wobei das Medium zweimal ausgetauscht wurde. Im in vivo-Experiment zeigten die Autoren, daß durch die Antibiotikabeladung weder die Einheilung noch die Neointimabildung beeinträchtigt werden.

Ein direkter Vergleich der verschiedenen Studien ist auf Grund der Heterogenität der Versuchsprotokolle nicht möglich. Im Vergleich zu den Allografts jedoch fällt eine deutlich raschere Freisetzung der Antibiotika aus den synthetischen Prothesen auf.

Darüber hinaus bieten Allografts die theoretische Möglichkeit, verschiedene Antibiotika gleichzeitig aufzunehmen, womit ein polybakterielles Keimspektrum behandelt werden kann.

4.3 Beantwortung der Fragestellung der Arbeit

Die eingangs gestellten Fragen können wie folgt beantwortet werden:

- ad 1. *Wie unterscheiden sich synthetische Prothesen von kryokonservierten Allografts bei der in situ-Behandlung von Protheseninfektionen im Bereich der Aorta ?*

Wie an Hand der Ergebnisse der Gruppe II gezeigt wurde, sind unbehandelte kryokonservierte Aortenallografts resistenter gegen eine Reinfektion als synthetische Gefäßprothesen. Drei von sechs Protheseninfektionen konnten mittels kryokonservierter Aortenallografts ohne irgendeine lokale oder systemische Antibiotikagabe innerhalb von drei Wochen zur kompletten Ausheilung gebracht werden. Diese Allografts waren makroskopisch komplett inkorporiert. Die mikrobiologischen Untersuchungen waren negativ. Darüber hinaus zeigte sich in der Histologie ein deutlicher Rückgang der Entzündungsparameter im Vergleich zur Primärinfektion. Dies ist ein bemerkenswertes Ergebnis in sofern, als daß die Allografts in ein Gebiet mit einer floriden Infektion des Perigraftgewebes und der Anastomosen implantiert wurde, und alle Kontrollprothesen der Gruppe I am Versuchsende infiziert waren.

- ad 2. *Ist es möglich eine Infektion einer aortalen Gefäßprothese mittels eines allogenen in situ-Ersatzes zur kompletten lokalen Ausheilung zu bringen ?*

Wie in der Versuchsgruppe II gezeigt wurde, führte der in situ-Ersatz einer Protheseninfektion mit einem kryokonservierten Allograft ohne jegliche Antibiotikagabe in der Hälfte der Fälle zu einer kompletten Ausheilung (siehe ad 1). Mit Antibiotika behandelte Aortenallografts (Versuchsgruppe III) führten in allen Fällen zu einer kompletten lokalen Ausheilung.

- ad 3. *Welche Bedeutung kommt den Antibiotika, die bei der Kryokonservierung zur Dekontamination eingesetzt werden, bei der Infektionsbehandlung von Protheseninfektionen zu?*

Wie in dieser Studie gezeigt wurde, ist die Resistenz kryokonservierter Allografts nicht komplett. So sind auch Aortenallografts grundsätzlich von der Persistenz der Perigraftinfektion und der konsekutiven Infektion des Grafts, selbst mit anderen Bakterien, die als Dekontaminanten während der septischen Reoperation auftreten können, bedroht. Die Beladung mit Antibiotika während der 48 stündigen Inkubation bei der Kryokonservierung, die zum Zwecke der Dekontamination durchgeführt werden, scheinen zur erhöhten Infektionsresistenz der Aortenallografts beigetragen zu haben, die in der Versuchsgruppe III beobachtet wurde.

- ad 4. *Welche Antibiotikakonzentration wird nach dem Kryokonservierungsprozeß in den Aortenallografts erreicht ?*

Nach der Kryokonservierung, Auftauen und Waschen verblieben im Mittel 51.4 % des Vancomycins in den Aortenallografts. Dies entsprach einer mittleren Vancomycin-konzentration von 186.5 mg/kg.

- ad 5. *Wie sieht deren Freisetzungskinetik aus ?*

In einer konstanten Humanalbumin-Lösung ist nach 24 Stunden ca. die Hälfte des Vancomygingehaltes der Allografts in die Humanalbumin-Lösung freigesetzt. Bei einer mittleren Vancomycin-Konzentration von 13.7 mg/l (+/-0.68) in der Humanalbumin-Lösung kam es zu einer Sättigungssituation. Die mittlere Vancomycin-Konzentration in den Allograftfragmenten betrug 84.4 mg/kg (+/-19.9 mg/kg), ohne signifikanten Abfall über die Zeit ($p=NS$) (Abb.13).

In Versuch 2 kam es mit jedem Wechsel der Inkubationslösung zu einem exponentiellen Abfall der Vancomycinkonzentration in den Aortenallografts. Nach mehr als 72 Stunden, entsprechend einem dreimaligem Wechsel der Inkubationslösung, kam es zu keiner weiteren Freisetzung von Vancomycin. Nach 96 Stunden ließ sich in der Humanalbuminlösung kein Vancomycin nachweisen. Zu diesem Zeitpunkt betrug die mittlere Vancomycinkonzentration in den Allograftfragmenten 21.4 mg/kg.

Sepsis involving a thoracic-aortic graft

is uniformly fatal

H. Najafi et al., Surgery 1969;65:543.

5 Klinischer Einsatz von Aortenallografts zur Behandlung von Infektionen im Bereich der Aorta am Deutschen Herzzentrum Berlin

In Zeitraum von März 1989 bis Mai 2000 wurden am Deutschen Herzzentrum Berlin 11 Patienten mit Infektionen im Bereich der Aorta unter Verwendung eines Aortenallografts behandelt. Die guten Früh- und Langzeitergebnisse mit allogenen Herzklappen bei der Behandlung der komplizierten, floriden Aortenklappenendokarditis an unserer Klinik sowie das Vorhandensein einer an der Klinik bestehenden Gewebebank waren dafür eine wichtige Voraussetzung (KNOSALLA et al., 2000a).

Die klinischen Daten dieser Patienten und der Verlauf soll im folgenden dargestellt werden.

6 Material und Methoden

Zwischen März 1988 und Mai 2000 wurden 11 Patienten mit Infektionen im Bereich der Aorta unter Verwendung eines kryokonservierten Allografts am Deutschen Herzzentrum Berlin operiert: acht Patienten hatten ein mykotisches Aneurysma der thorakalen Aorta, ein Patient eine ösophago-prothetische Fistel im Bereich der Aorta descendens, ein Patient ein mykotisches Aortenaneurysma der abdominalen Aorta und ein Patient eine Protheseninfektion mit protheto-duodenaler Fistel. Patienten mit einer isolierten Infektion der Aortenwurzel ohne mykotisches Aortenaneurysma wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Es handelte sich um sieben Männer und zwei Frauen zwischen 47 und 80 Jahren (medianes Alter 65 Jahre). Zwei Patienten wurden bei akuter Ruptur des Aneurysmas und einer bei einer duodeno-prothetischen Fistel notfallmäßig, alle anderen elektiv operiert.

6.1 Voroperationen und prädisponierende Faktoren

Fünf der Patienten waren am Herzen voroperiert (Tabelle 10): zwei waren zuvor herztransplantiert worden. Einer von ihnen war 14 Tage post transplantationem wegen einer Mediastinitis mit Anlage einer Spül-Saug-Drainage behandelt worden war. Drei Patienten waren wegen einer Prothesenendokarditis operiert worden, einer von ihnen dreimal wegen rekurrenter Prothesenendokarditis. Bei der letzten Operation wurde der Aortenklappenersatz kombiniert mit einem in situ-Ersatz der Aorta ascendens wegen eines mykotischen Aneurysmas der Aorta ascendens durchgeführt. Ein weiterer Patient, der sich einem Aortenklappen- und Ascendensersatz mit einem klappentragenden Konduit unterzog, entwickelte eine Prothesenendokarditis mit einem mykotischen Aneurysma der Aorta ascendens.

Ein Patient entwickelte eine ösophago-prothetische Fistel 16 Monate nach einem Aorta descendens-Ersatz wegen eines Anastomosenaneurysmas, das sich 38 Jahre nach Korrektur einer Aortenisthmusstenose entwickelt hatte.

Bei zwei Patienten lag eine Infektion im Bereich der Aorta abdominalis vor. Ein Patient hatte als Komplikation einer bakteriell superinfizierten chronischen Pankreatitis eine Arrosion und ein mykotisches Aneurysma der infrarenalen Bauchaorta entwickelt (KNOSALLA et al., 2000b). Ein weiterer Patient war bei duodeno-prothetischer Fistel bereits mit einem Ersatz der infrarenalen Bauchaorta unter Verwendung einer mit

Rifampicin imprägnierten Prothese mit anschließender Ummantelung mit dem Omentum majus und Teilresektion des Duodenums behandelt worden.

Als prädisponierende Faktoren fanden sich bei einer Patientin eine über Jahre bestehende Einnahme von Kortison und Methotrexat zur Behandlung einer chronischen Polyarthrit. Bei drei Patienten bestand ein Diabetes mellitus (in zwei Fällen insulinpflichtig, in einem Falle nicht). Bei einem Patienten bestand ein chronischer Alkoholismus mit konsekutiver chronischer Pankreatitis, die mehrfache chirurgische Revisionen wegen pankreatocutanen Fistel erforderlich machte. Bei drei Patienten fanden sich keine prädisponierenden Faktoren.

Tabelle 10: Charakteristika von 11 Patienten, die bei einer Infektion im Bereich der Aorta unter Verwendung von kryokonservierten Aortenallografts am Deutschen Herzzentrum Berlin zwischen März 1989 bis Mai 2000 behandelt wurden

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Prädisponierende Faktoren	Voroperationen	Follow-up
1	60	M	Immunosuppression, IDDM, Mediastinitis	HTX	81 Monate
2	59	M	PVE	AKE (3mal) + Ascendensersatz	56 Monate
3	66	M	PVE+Protheseninfektion	Ascendensersatz	55 Monate
4	49	M	Alkoholismus, Mediastinitis, PVE	AKE	78 Monate
5	47	F	Immunosuppression	HTX	14 Monate*
6	65	M	Keine	Nein	39 Monate†
7	70	F	Chronische Polyarthrit	Nein	5 Tage
8	80	F	NIDDM	Nein	2 Monate
9	53	M	Alkoholismus, chron. Pankreatitis, IDDM	Whipple-Op., multiple Fistelrevisionen	37 Monate
10	67	M	Keine	Aorta descendens Ersatz, AKE+ACVB	19 Tage
11	69	M	Keine	BAE, BA-Reersatz bei duodeno- prothetischer Fistel	6 Monate

Legende: HTX= Herztransplantation, AKE= Aortenklappenersatz, PVE= Prothesenklappenendokarditis, NIDDM = nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus, IDDM = Insulinpflichtiger Diabetes mellitus, ACVB=Aorto-coronar-venöser-Bypass, BAE = Bauchaortenersatz, BA-Reersatz = Bauchaortenersatz, * nach der ersten Intervention, † seither keine Nachuntersuchungsdaten verfügbar.

6.2 Lokalisation der Infektion

Die Lokalisationen der Infektionen sind in Tabelle 11 wiedergegeben. Bei Patienten nach Herztransplantation war das Aneurysma im Bereich der früheren Aortenkanülierungsstelle (Abb.17) oder der aortalen Anastomose lokalisiert (Abb. 23-25). Bei drei Patienten mit Aortenklappenendokarditis fand sich das mykotische Aortenaneurysma im Bereich der Aorta ascendens, bei einem von ihnen an der früheren Kanülierungsstelle (Abb. 18-22). Bei zwei Patienten fand sich ein sacculäres Aortenbogenaneurysma (Abb. 26 u.27), bei einem Patienten ein sacculäres Aneurysma der Aorta descendens (Abb. 28) und bei einem Patienten ein mykotisches, sacculäres Aneurysma der infrarenalen Bauchaorta (Abb.29), das sich als Folge einer komplizierten chronischen Pankreatitis entwickelt hatte (Abb. 30).

Zwei Patienten hatten eine Protheseninfektion: ein Patient bei ösophago-prothetischer Fistel 16 Monate nach Aorta descendens-Ersatz und ein weiterer bei einem Rezidiv einer duodeno-prothetischen Fistel nach zweimaligem prothetischen infrarenalem Bauchaortenersatz. In letzterem Falle war 6 Wochen zuvor eine duodenoprothetische Fistel mit einer Teilresektion der pars horicontalis des Duodenum und ein Reersatz der infrarenalen Bauchaorta mit einer rifampicingetränkten Rohrprothese und eine Omentopexie durchgeführt worden. Im Rahmen des Rezidivs der Protheseninfektion kam es zu der Ausbildung von Pseudoaneurysmen an der proximalen und distalen Anastomose sowie zur Ausbildung eines Pseudoaneurysmas oberhalb der proximalen Anastomose in Höhe der A. mesenterica superior.

Tabelle 11: Lokalisation, Art der Operation und Reoperationen bei 11 Patienten mit Infektionen im Bereich der Aorta

Patient	Lokalisation	Operation	Reoperation
1	Aorta ascendens	Allograft-Patch –Rekonstruktion	nein
2	Aorta ascendens	Allogener Aortenwurzelersatz + subtotale Aorta ascendens-Patch-Plastik	nein
3	Aorta ascendens	Allogener Aorta ascendens und Wurzelersatz, Rekonstruktion des subannulären Abzesses mit dem anterioren Mitralsegel	nein
4	Aorta ascendens	Allogener Aortenwurzelersatz	nein
5	Aorta ascendens	Patch-Rekonstruktion (2 mal), Aorta ascendensersatz	3
6	Aortenbogen	Allogener Aortenbogenersatz	nein
7	Aortenbogen	Allogener Aortenbogenersatz	nein
8	Aorta descendens	Allograft-Patch–Rekonstruktion	nein
9	Aorta abdominalis	Allogener Aortenersatz	nein
10	Aorta descendens	Allogener Aortenersatz	1
11	Aorta abdominalis	Allogener Aortenersatz	2

6.3 Bakteriologische Befunde

Als ursächliche Erreger wurden bei drei Patienten *S. aureus* nachgewiesen, *S. aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* bei einem. *Salmonella enteritidis* wurde bei zwei Patienten isoliert. *Streptococcus faecalis* und Pneumokokken fanden sich bei je einem Patienten. *Mycobacterium avium* und *Candida albicans* wurden bei einem Patienten nach Herztransplantation nachgewiesen. Bei zwei Patienten blieben die Kulturergebnisse negativ. Die Keimbefunde sind in Tabelle 12 wiedergegeben und der Früh- und Spätletalität gegenübergestellt.

6.4 Technik der Kryokonservierung

Die verwendeten Aortenallografts wurden im Rahmen von Multiorganspenden gewonnen. Die Verarbeitung erfolgte im Homograftlabor des Deutschen Herzzentrum Berlin, das die Verarbeitung und Kryokonservierung von Allograftgewebe in Kooperation mit dem an Eurotransplant angegliederten Bio Implant Service (Leiden, Niederlande) übernimmt. Das Protokoll entsprach den von Bio Implant Service vorgegebenen Richtlinien. Es sieht eine Dekontamination in einer Antibiotikallösung aus Flucytosin 1.5 mg/ml, Vancomycin 0.6 mg/ml, Amikacin 0.6mg/ml, Ciprofloxacin 0.15 mg/ml und Metronidazol 0.6 mg/ml, und eine Kryokonservierung entsprechend dem Protokoll wie in Kap.2.2.3.wiedergegeben. Vor der Implantation wurden die Allografts im Operationsaal aufgetaut und für die Implantation präpariert (Abb.16).

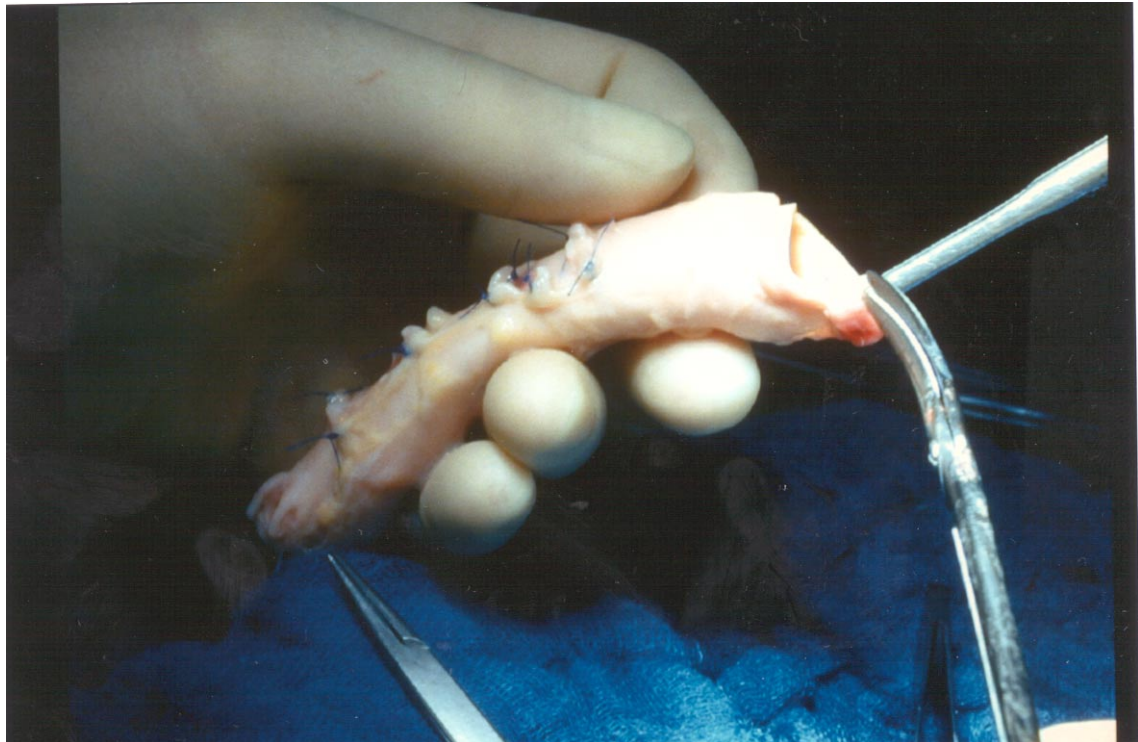


Abb. 16: Intraoperative Präparation des Aortenallografts bei Patient 11.

6.5 Operationstechniken

Die Operationen im Bereich der Aorta ascendens und des Aortenbogens wurden über eine mediane Sternotomie durchgeführt. Eine posterolaterale Thorakotomie links wurde bei einem Patienten mit einer infizierten Prothese der Aorta descendens durchgeführt. Ein thorako-abdominaler Zugang wurde bei einem Patienten mit einem mykotischen Aneurysma der distalen Aorta descendens und bei einem Pseudoaneurysma der suprarenalen Aorta und duodenoprothetischer Fistel gewählt. Eine mediane Laparatomie wurde bei einem Patienten mit einem mykotischen Aneurysma der infrarenalen Bauchaorta durchgeführt.

Die Operationen im Bereich der Aorta ascendens und der distalen Aorta descendens wurden unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation in moderater Hypothermie durchgeführt. Bei Beteiligung des Aortenbogens und der medialen Aorta descendens erfolgte die Operation mit EKZ in tiefer Hypothermie (Ösophagustemperatur: 15°C) und low-flow Technik (0.5 l/min), wobei die Eingriffe im Bereich des Aortenbogens mit einer retrograden Kopfperfusion durchgeführt wurden. Die Eingriffe an der abdominalen Aorta wurden entsprechend dem Standardvorgehen ohne EKZ durchgeführt.

Die Resektion eines mykotischen Aortenaneurysmas unter Erhaltung der Gefäßkontinuität war bei drei Patienten durch eine Allograftpatchplastik möglich (Tabelle 11). Zwei Patienten mit begleitender Prothesenendokarditis der Aortenklappe wurden mit einem Aortenallograft als Compositegraft (Abb. 21 u. 22) und in einem Fall mit einem Aortenwurzelersatz nach Ross (ROSS, 1988) und einer Allograftpatchrekonstruktion der Aorta ascendens (Abb. 19). Bei den beiden Protheseninfektionen der Aorta descendens und Aorta abdominalis sowie das infrarenale mykotische Aortenaneurysma wurde die Aorta durch ein Allograft als Kontinuitätsprothese ersetzt (Abb. 32 u. 35).

Alle Patienten wurden über 6 Wochen mit einer i.v. Antibiose entsprechend dem Resistogramm der Erreger behandelt. Bei Patienten ohne positiven Keimnachweis wurde die Antibiotikatherapie kalkuliert ebenfalls über 6 Wochen durchgeführt. Der Therapieerfolg wurde durch Blutbildkontrollen, Bestimmung des C-reaktiven Proteins und Blutkulturen überprüft, sowie mittels Computertomographie bzw. Angiographie kontrolliert (Abb. 31).

Der mediane Nachuntersuchungszeitraum betrug 37 Monate (5 Tage bis 81 Monate)

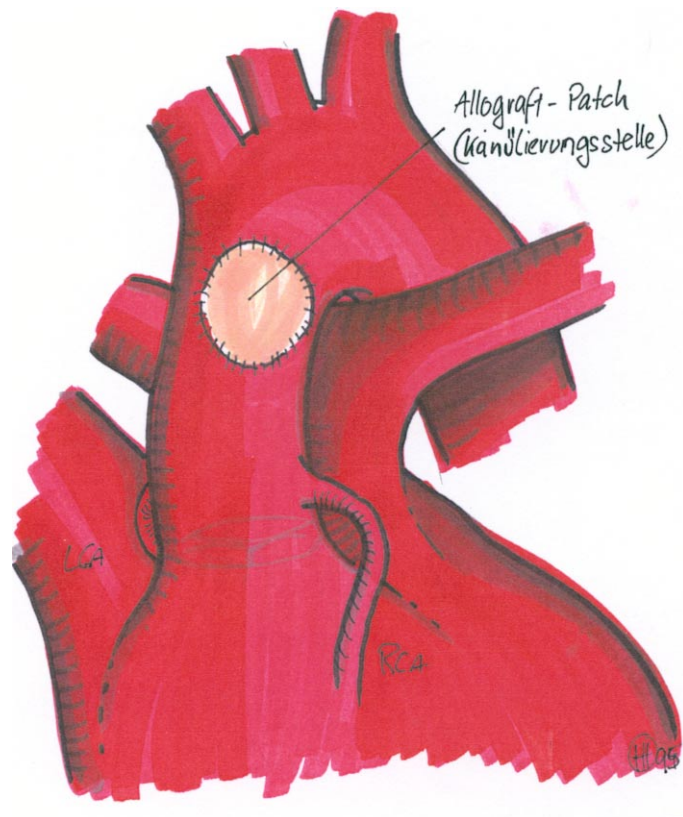


Abb. 17: Allograftpatchrekonstruktion eines mykotischen Aneurysmas im Bereich der aortalen Kannülierungsstelle nach orthotoper Herztransplantation (Patient Nr.1).
 Legende: LCA=linke Koronararterie, RCA= rechte Koronararterie.

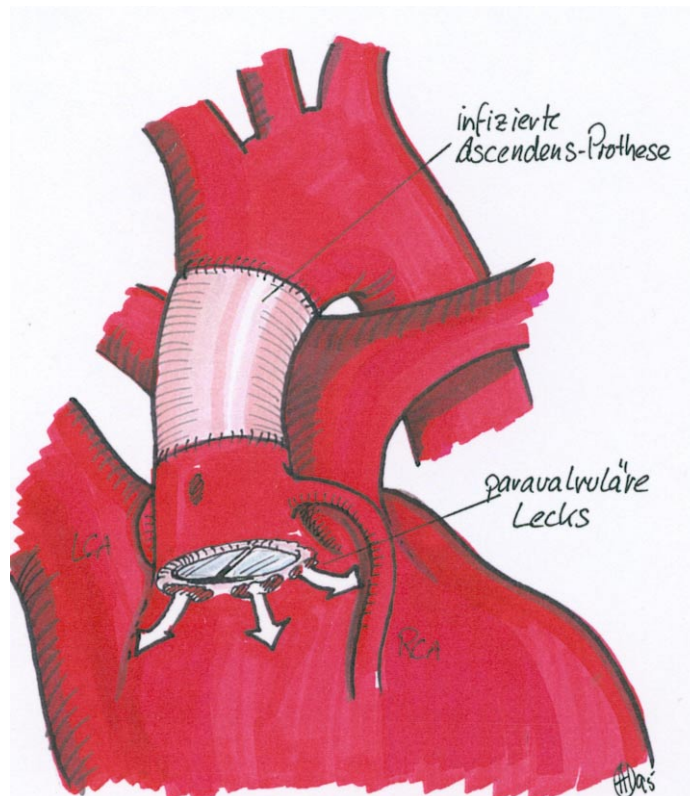


Abb. 18: Prothesenendokarditis und Infektion einer Aorta ascendens-Prothese nach Aorta ascendens-Ersatz wegen eines mykotischen Ascendensaneurysmas bei Patient Nr. 2.

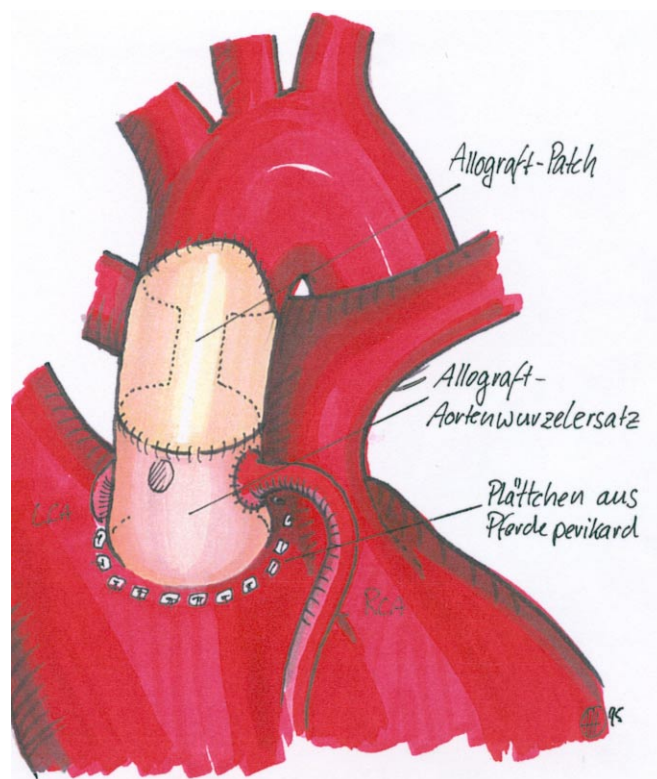


Abb. 19: Aortenwurzelersatz mit einem Aortenallograft und subtotaler Aorta ascendens-Ersatz mittels Allograftpatchrekonstruktion bei Patient Nr. 2.

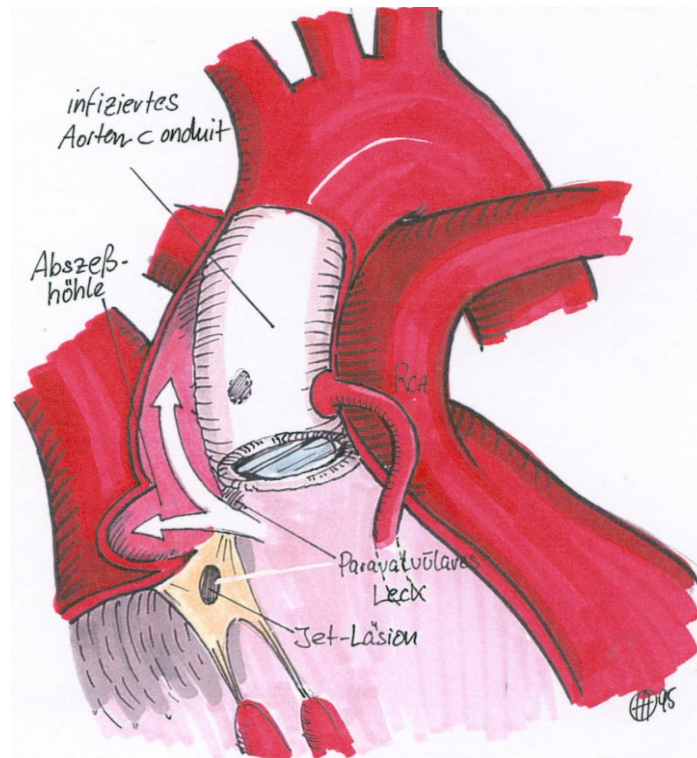


Abb. 20: Protheseninfektion eines Aortenkomposits mit paravalvulärem Leck, Dehiszenz im Bereich des Septum aorticomitrale, Jet lesion des anterioren Mitralsegels und Ausbildung eines mykotischen Aortenaneurysmas. Patient Nr. 3.

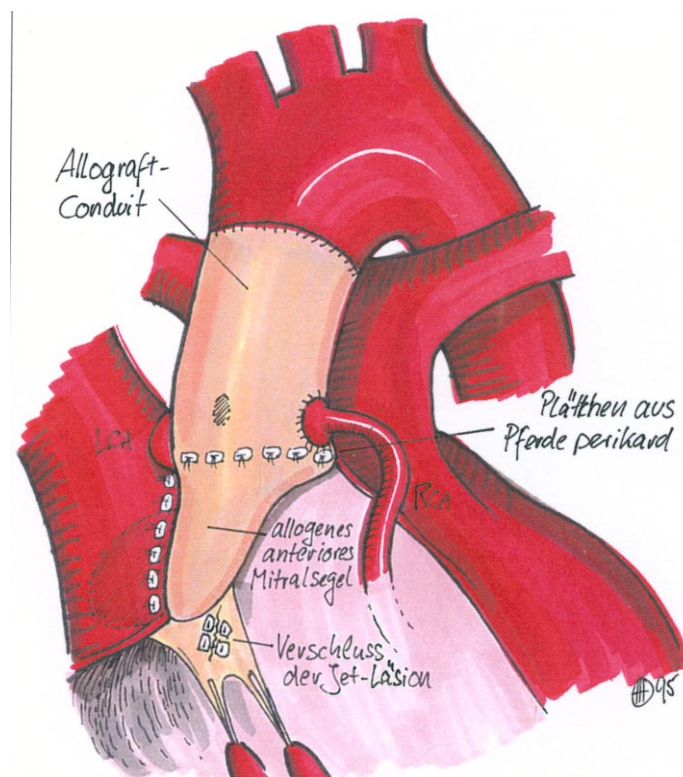


Abb. 21: Aortenwurzel- und Aorta ascendens-Ersatz mit einem Aortenallograft und Rekonstruktion des Septum aorticomitrale unter Verwendung des anterioren Segels des Allografts und Direktverschluß der Jet lesion bei Patient Nr.3.

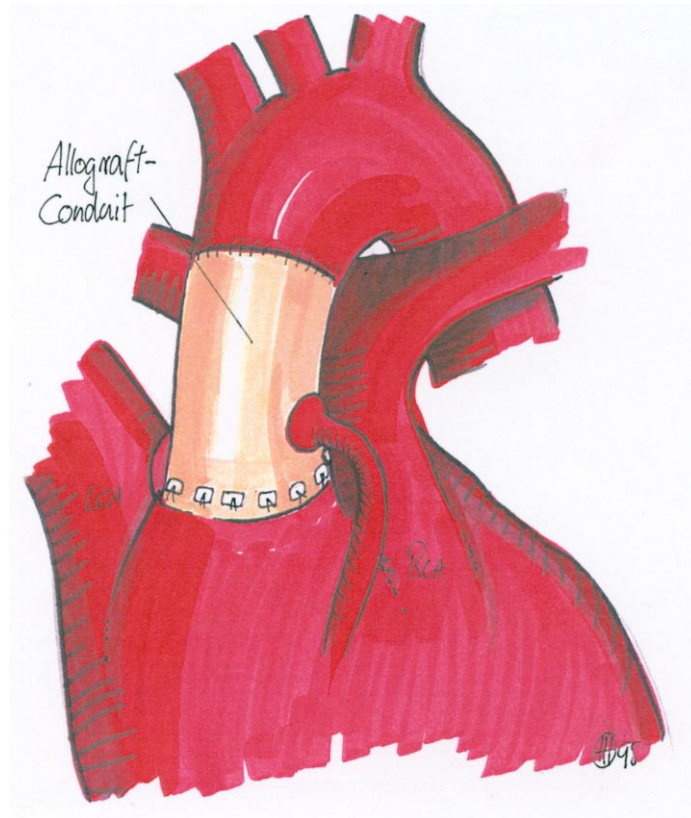


Abb. 22: Aortenwurzel und Aorta ascendens-Ersatz mit einem Allograft bei Patient Nr.4.

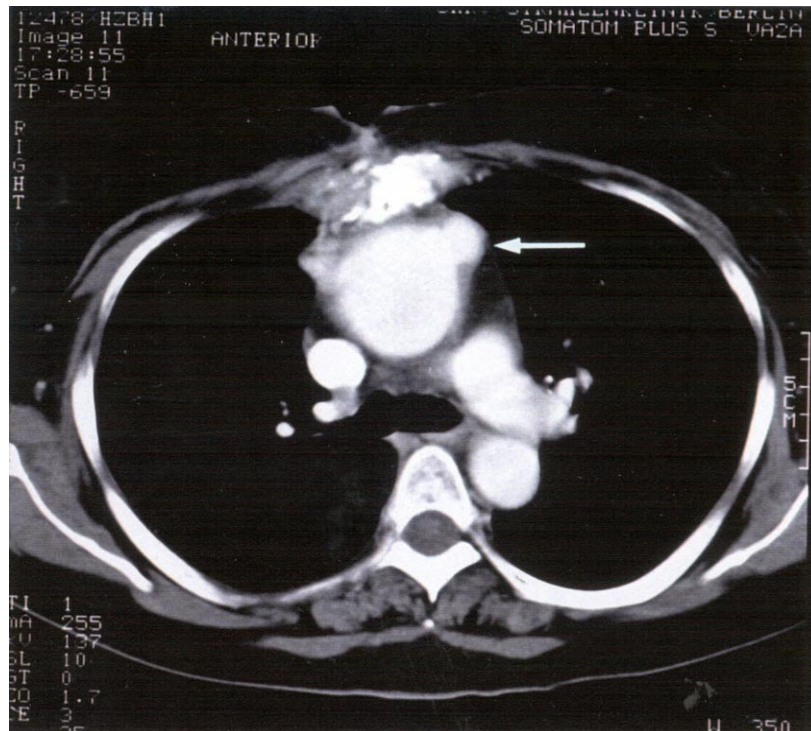


Abb. 23: Computertomographie eines mykotischen Aneurysmas (\uparrow) der Aorta ascendens nach orthotoper Herztransplantation im Bereich der aortalen Anastomose bei Patient Nr.5.

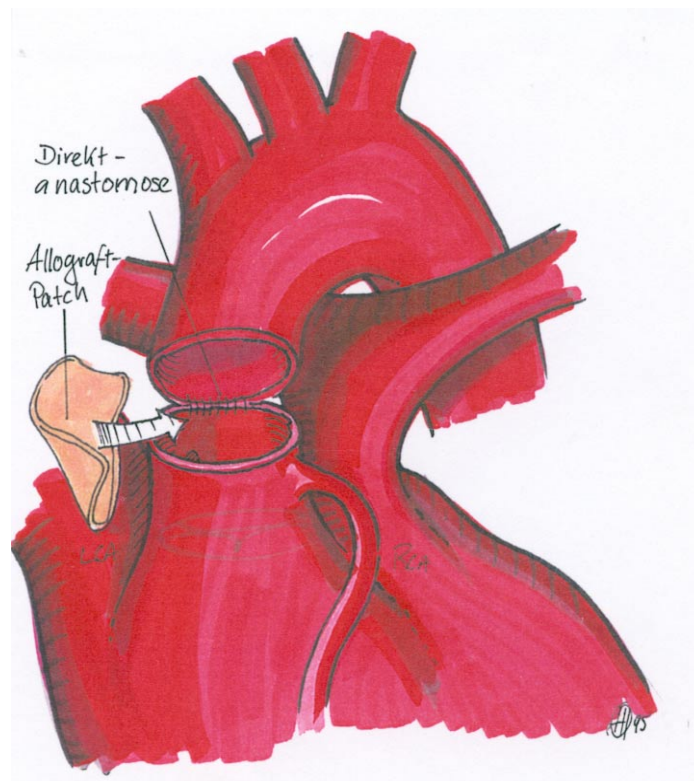


Abb. 24: Allograftpatchrekonstruktion eines mykotischen Aortenaneurysmas im Bereich der Aortenastomose nach orthotoper Herztransplantation bei Patient Nr. 5.

Nach Resektion beider Anastomosenränder erfolgte eine Direktanastomose im Bereich der Hinterwand und eine keilförmige Patchplastik unter Verwendung eines Aortenallografts. Legende: siehe Abb.17.

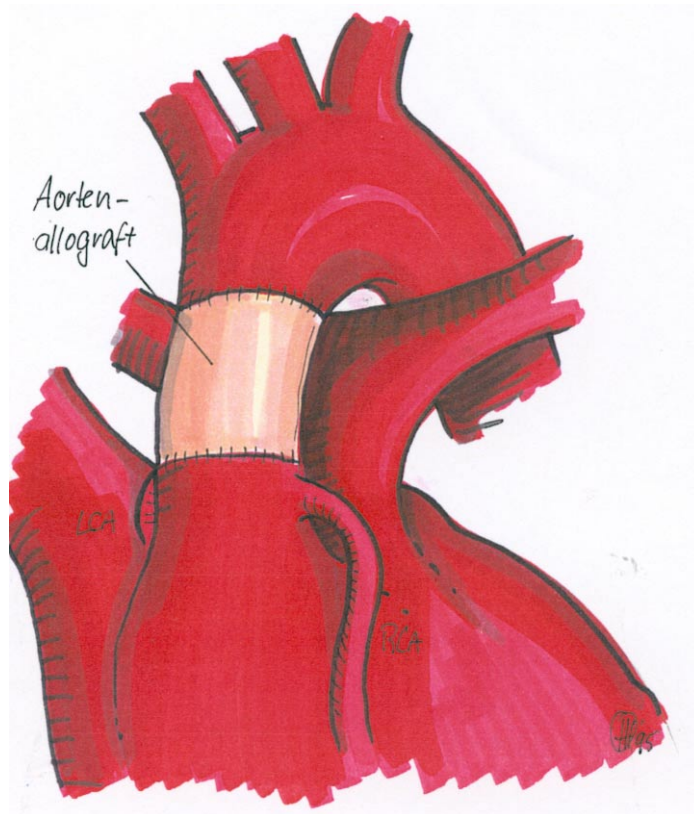


Abb. 25: Allogener Aorta ascendens-Ersatz bei Patient Nr 5.

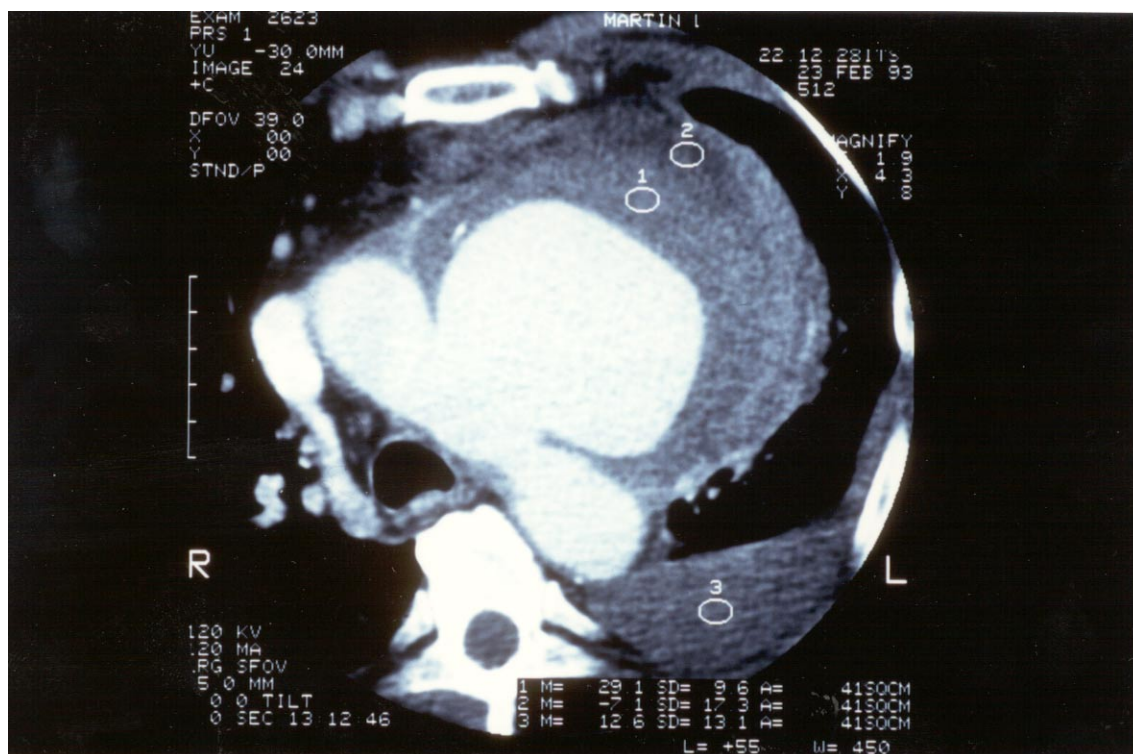


Abb. 26: Computertomographie eines sacculären Aortenbogenaneurysmas bei Patient Nr. 6.

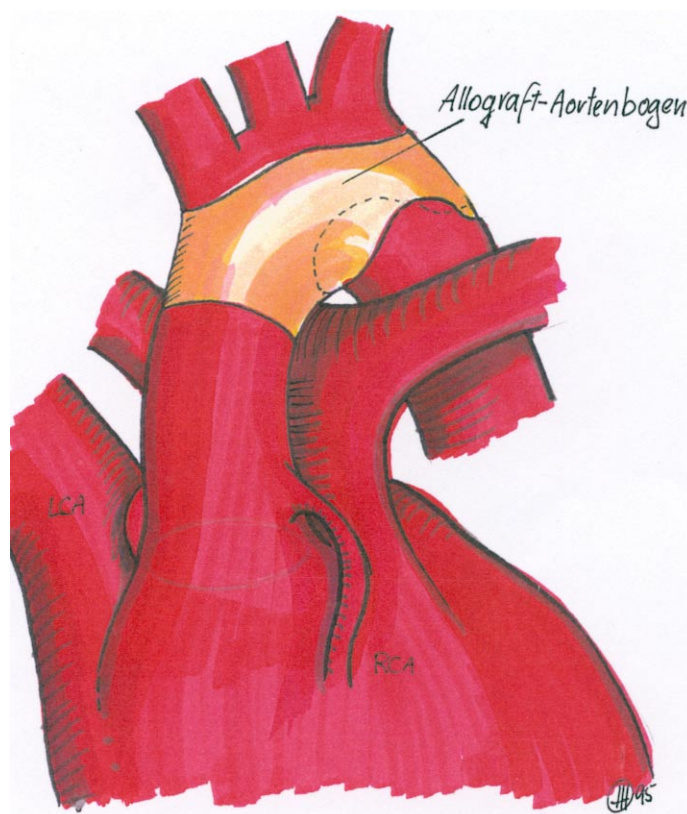


Abb. 27: Partieller Aortenbogensersatz mit einem Aortenallograft bei Patient Nr. 6 und 7.

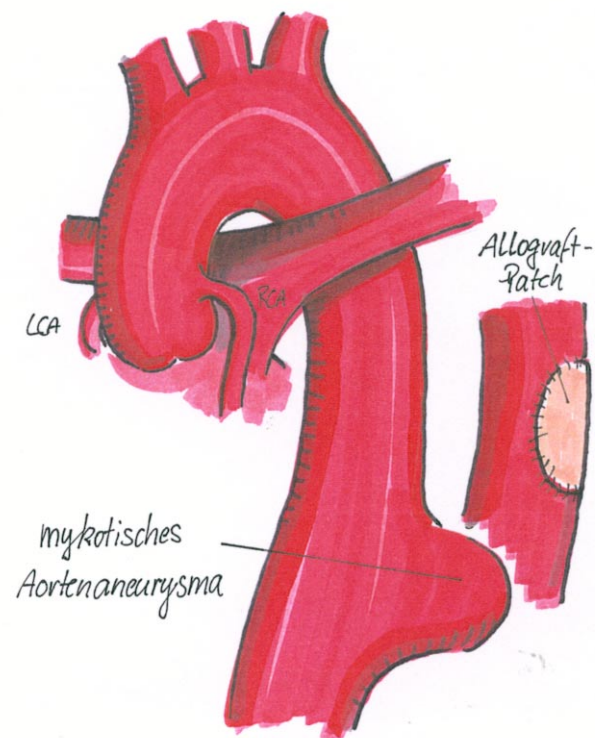


Abb. 28: Allograftpatchrekonstruktion im Bereich der Aorta descendens bei Patient Nr.8.



Abb. 29: Präoperatives digitales Subtraktionsangiogramm der Aorta abdominalis zeigt eine Kompression (↑) und ein mykotisches Aneurysma der infrarenalen Bauchaorta bei Patient Nr.9.

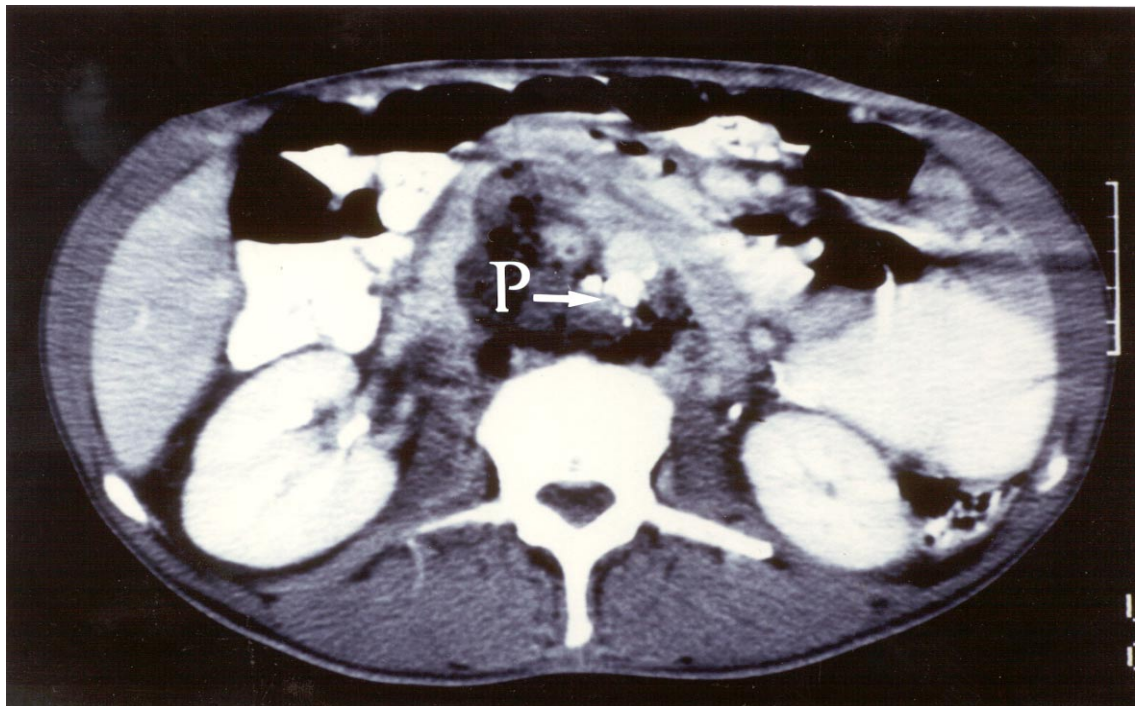


Abb. 30: Computertomographie mit Kontrastmittel von Patient Nr. 9 zeigt multiple Pankreaspseudozysten, die die infrarenale Bauchaorta komprimieren.

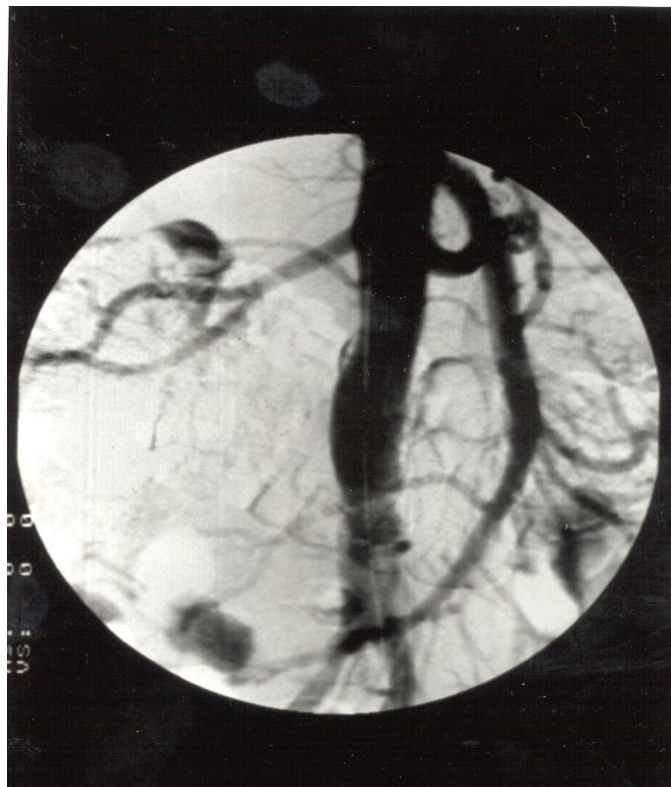


Abb. 31: Kontrollangiographie bei Patient Nr. 9 zeigt die infrarenale Bauchaorta von normaler Größe ohne Hinweis für eine rekurrente Aneurysmabildung

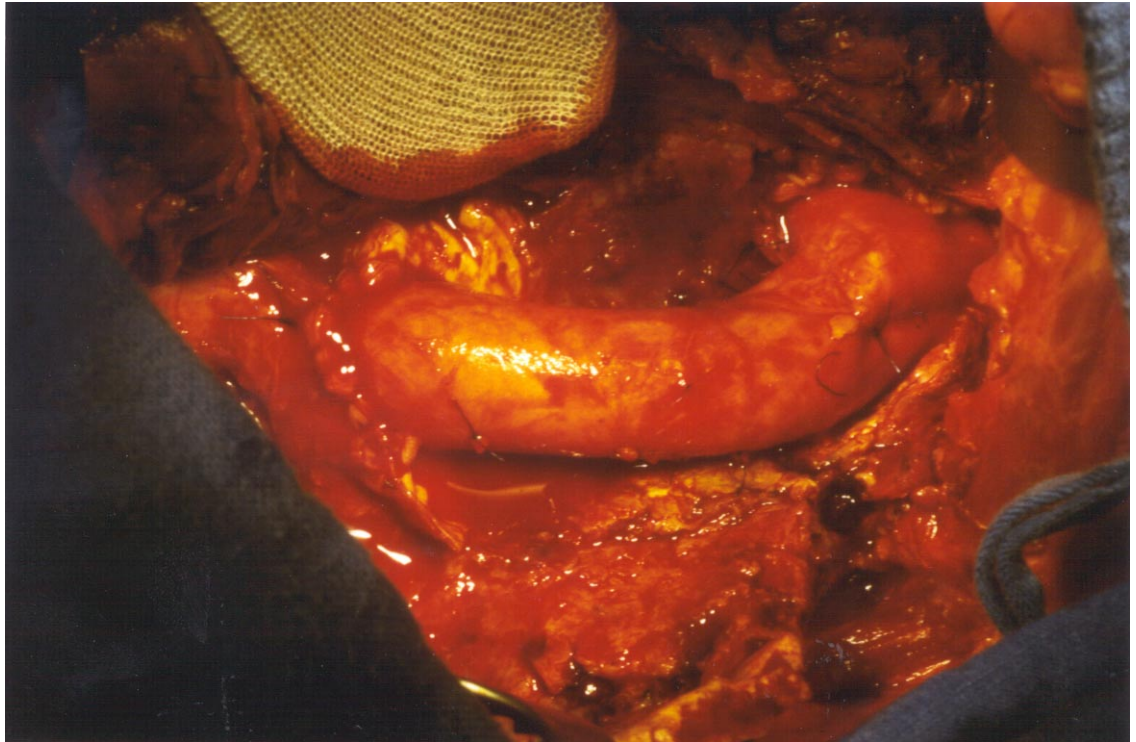


Abb. 32: Intraoperatives Bild eines Aorta descendens-Reersatzes unter Verwendung eines Aortenallografts.

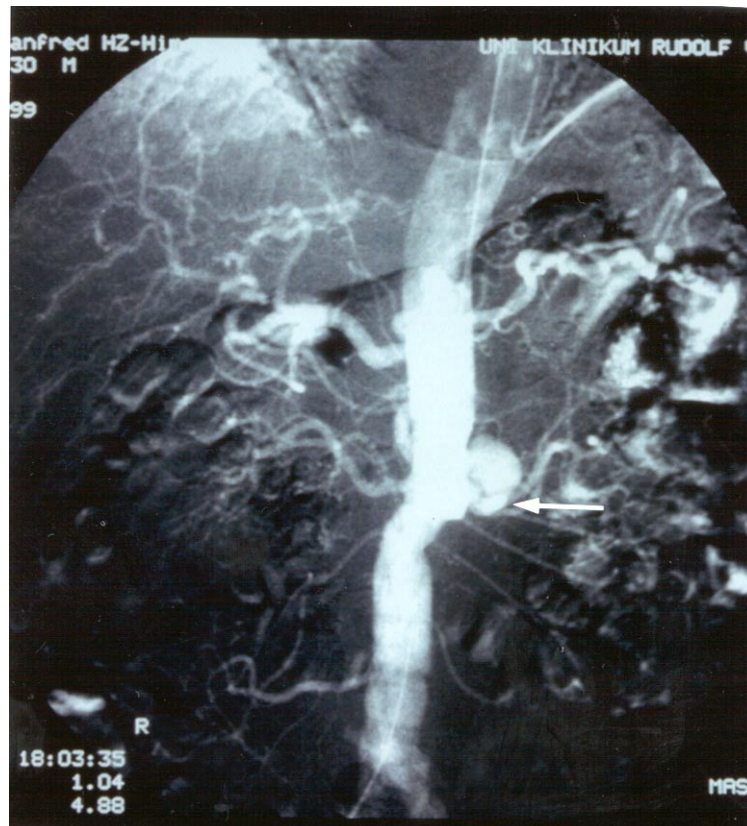


Abb. 33: Angiogramm der Aorta abdominalis bei Patient Nr. 11 mit protheto-duodenaler Fistel zeigt ein mykotisches Aneurysma der dorsalen Bauchaorta in Höhe der Arteria mesenterica superior.



Abb. 34: Angiogramm der Aorta abdominalis bei Patient Nr. 11 zeigt Pseudoaneurysmen im Bereich der distalen Aorten Anastomose



Abb. 35: Intraoperatives Bild des Ersatzes der Bauchaorta über einen retroperitonealen Zugang. Die proximale Anastomose erfolgt schräg und schließt die Nierenarterien und Arteria mesenterica superior ein.

7 Ergebnisse

Die zugrunde liegende Infektion konnte bei 8 Patienten erfolgreich behandelt werden. Bei ihnen kam die Infektion zur kompletten Ausheilung (Tabelle 12).

Tabelle 12: Erreger, Früh- und Spätletalität bei 11 Patienten, die bei einem infektionsbedingten Aortenaneurysma oder einer Protheseninfektion am Deutschen Herzzentrum Berlin operiert wurden

Patient	Erreger	Frühletalität	Spätletalität	infektionsbedingt
1	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-
2	<i>Streptococcus faecalis</i>	-	-	-
3	<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	-
4	<i>Staphylococcus aureus</i>	-	+	-
5	<i>Mycobacterium avium</i> , <i>Candida albicans</i>	+	-	+
6	<i>Pneumococci</i>	-	-	-
7	Salmonellae sp.	+	-	+
8	<i>Staphylococcus aureus</i>	-	+	-
9	<i>Salmonella enteritidis</i>	-	-	-
10	Unbekannt	+	-	+
11	Unbekannt	-	-	-

Bei einem herztransplantierten Patienten, der mit einer Allograft-Patch-Plastik bei einem mykotischen Aneurysma im Bereich der Anastomose der Spender-Empfänger-Aorta behandelt wurde, erfolgte bei rezidivierenden Ausbildungen von Aneurysmen im Anastomosenbereich schließlich ein Aorta ascendens-Ersatz mit einem Aortenallograft. In

der histologischen Aufarbeitung der resezierten Aortenwand fanden sich Hyphen und Pseudomyzelien (Abb.36). Im Trachealsekret und in der Blutkultur wurde *Candida albicans* nachgewiesen. Dieser Patient verstarb im Rahmen einer fulminanten *Candida albicans*-Sepsis. Eine 70-jährige Patientin verstarb in Folge einer *Salmonella enteritidis*-Sepsis am fünften postoperativen Tag nach einem Aortenbogen-Ersatz. Die autopsischen Untersuchungen in beiden Fällen zeigten eine intakte Aortenrekonstruktion ohne Hinweise auf eine Infektion.

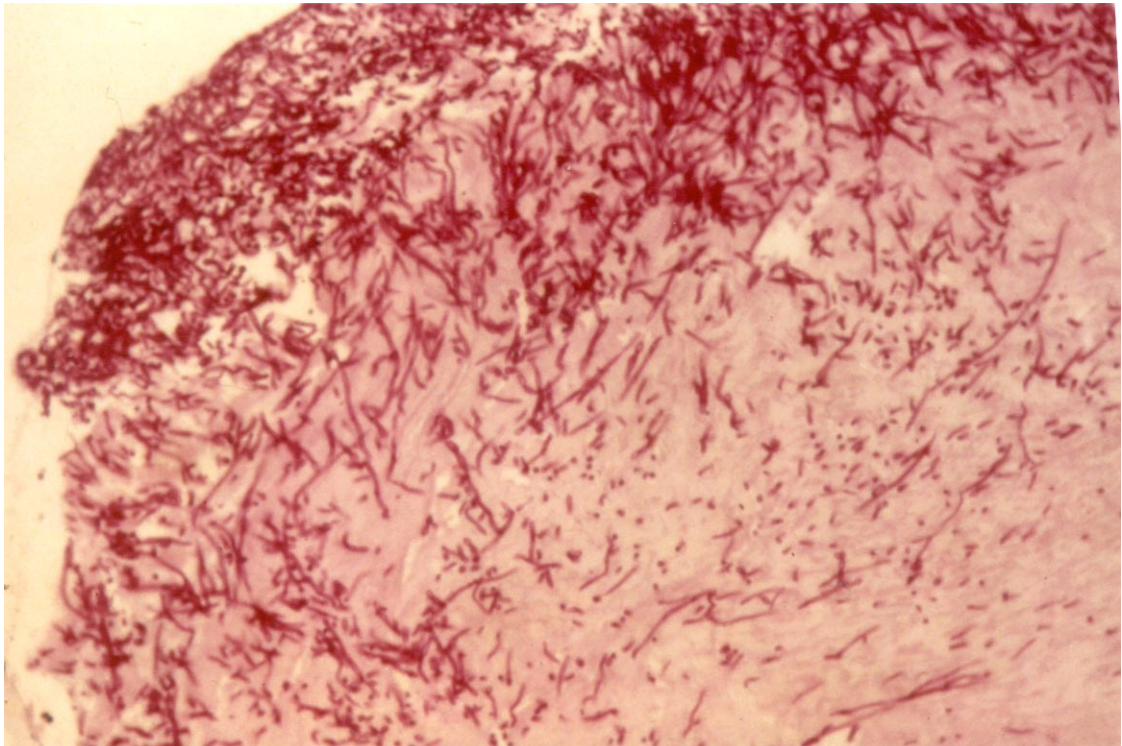


Abb. 36: Histologie eines durch *Candida albicans* verursachten mykotischen Aneurysmas der Aorta ascendens. Es finden sich reichlich Hyphen und Pseudomyzelien. Hematoxylin-Eosin, x80.

Ein Patient verstarb 19 Tage nach einem Aorta descendens-Ersatz mit einem Allograft bei protheto-ösophagealer Fistel an einer Ruptur der nativen Aorta im Bereich der distalen Anastomose. Bei der autopsischen Untersuchung zeigte sich das Allograft intakt ohne Hinweis auf eine Infektion.

Während der Nachuntersuchung verstarben zwei Patienten nichtinfektionsbedingt, zwei und 31 Monate postoperativ.

Während des gesamten Nachuntersuchungszeitraumes wurden im Bereich der Allografts keine Infektionsrezidive, Kalzifikationen, Dilatationen oder Stenosierungen nachgewiesen (Abb. 37).

Abbildung 38 zeigt das Röntgen-Thoraxbild des Patienten mit dem bislang längsten Follow-up von 81 Monaten.

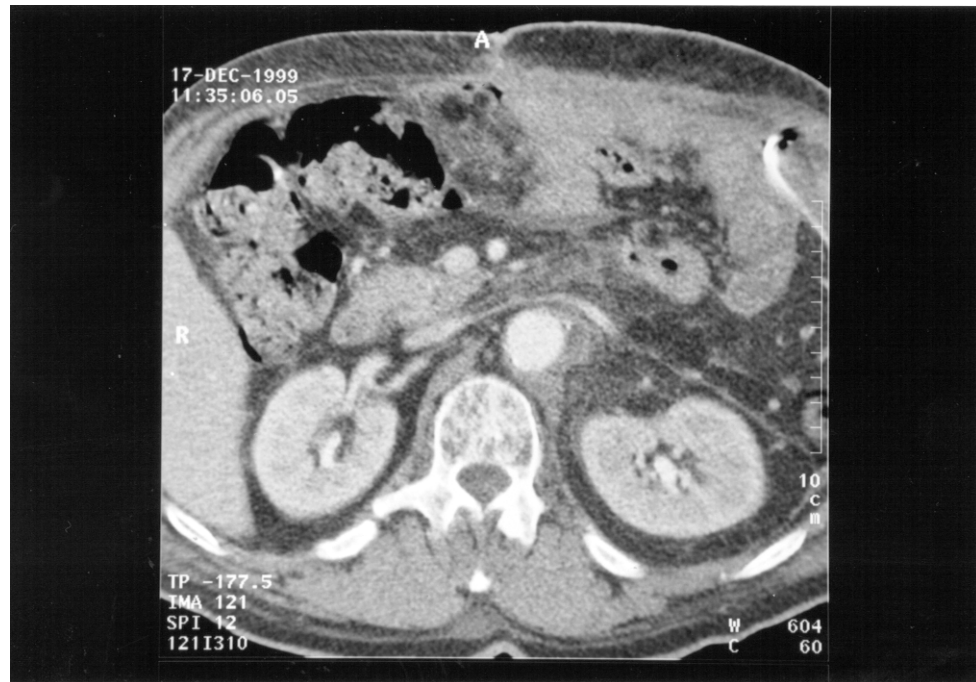


Abb. 37: Kontrollcomputertomographie der Bauchaorta von Patient Nr. 11 zeigt sechs Monate nach Implantation eines Aortenallografts eine normalgroße Aorta ohne Hinweis auf eine rekurrente Aneurysmabildung

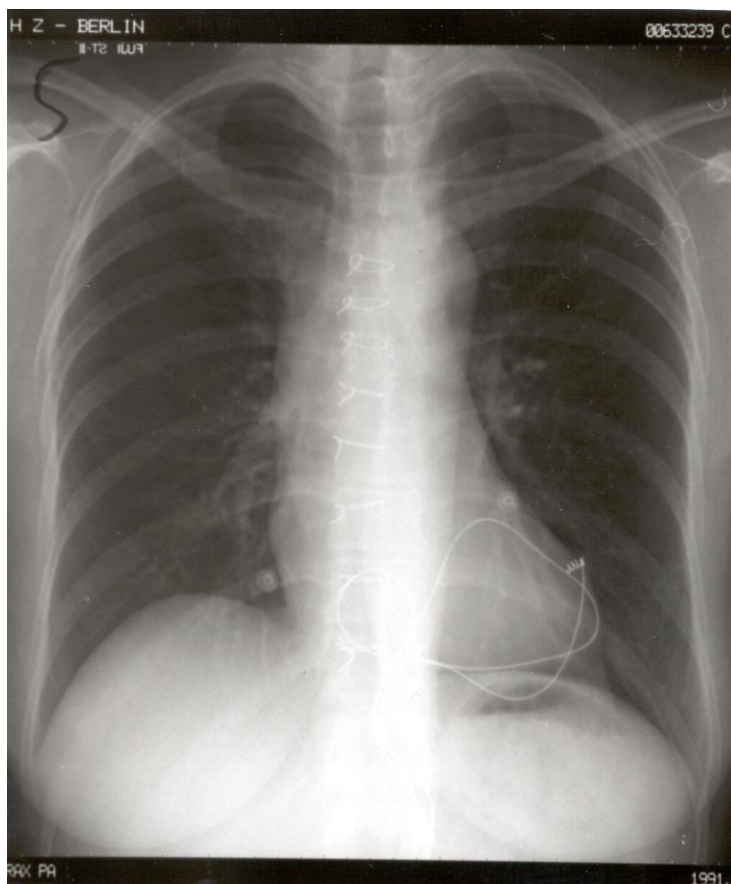


Abb. 38: Röntgen-Thorax-Bild eines Patienten 81 Monate nach Patchrekonstruktion mit einem kryokonservierten Aortenallograft zeigt keinen Hinweis auf Kalzifikationen.

8 Diskussion

Die Frage nach der optimalen Behandlung von Gefäßprotheseninfektionen und mykotischen Aneurysmen gehören zu den schwierigsten und am kontroversesten diskutierten Themen in der Aortenchirurgie. Auf Grund der unterschiedlichen therapeutischen Optionen sollen die Infektionen der thorakalen und der abdominalen Aorta gesondert diskutiert werden.

8.1 Infektionsbehandlung im Bereich der thorakalen Aorta

Die in der Literatur angegebene Inzidenz von Protheseninfektionen im Bereich der thorakalen Aorta wird mit 0.9% bis 1.9 % (SVENSSON et al., 1993; HARGROVE u. EDMUNDS, 1984) angegeben, die von operierten mykotischen Aneurysmen mit 0.8 % (SVENSSON u. CRAWFORD, 1996). Die Zahlen für Protheseninfektionen beziehen sich meist auf den isolierten Ersatz der Aorta ascendens. Für den Aortenbogen und die Aorta descendens liegen derzeit keine statistisch verwertbaren Zahlen vor.

8.1.1 Extraanatomische Techniken

Extraanatomische Rekonstruktionen der thorakalen Aorta sind nur im Bereich der Aorta descendens möglich. Mit dem Ziel den chirurgischen Eingriff zu minimieren, wurde von einigen Autoren die Explantation der infizierten Prothese mit Anlage eines unilateralen axillo-femoral Bypasses favorisiert. Bei diesem Verfahren scheint der Diameter des Bypasses von kritischer Bedeutung zu sein. So berichteten Wareing und Mitarbeiter über eine Ischämie des Darms und der Nieren nach Implantation einer 8mm-Prothese (WAREING et al., 1989). Diese führte, trotz des Versuches die Prothese gegen eine Prothese von 12mm zu ersetzen, zum Tode des Patienten. 1995 publizierte Hageman über den Versuch die Infektion einer thorako-abdominalen Prothese mit einem axillo-femoralen Bypass von 10mm Durchmesser zu behandeln (HAGEMAN et al., 1995). Die konsekutive arterielle Hypertension führte jedoch 16 Monate nach der Intervention zu einer Typ-A Dissektion, deren Folgen der Patient erlag. Eine erfolgreiche Behandlung einer Infektion einer thorako-adominalen Prothese unter Verwendung eines bifemoralen Bypasses konnte nur in einem Fall berichtet werden (BACH et al., 1975).

Der Aorta-ascendens-Aorta-abdominalis-Bypass stellt unter den extraanatomischen Bypasstechniken das naheliegendste und am häufigsten angewandte Verfahren zur Behandlung von Infektionen der Aorta descendens dar. Es bietet im Wesentlichen zwei Vorteile:

1. die Implantation der Prothese in ausreichender Distanz zum Infektgeschehen,
2. die Möglichkeit der lokalen Infektionsbehandlung in einer zweiten Sitzung (LIOTTA et al., 1977; CRAWFORD et al., 1980; LIFSCHUTZ et al., 1982), wenn der Allgemein-zustand des Patienten es erfordert, ohne die Notwendigkeit spezifischer myokard-protectiver Verfahren beim Abklemmen der Aorta.

Diese Technik ist jedoch nicht immer anwendbar, z.B. wenn in der Primäroperation eine Revaskularisation der Rückenmarks- oder der Visceralarterien erfolgte, oder wenn eine akute Hämorrhagie im Bereich der Primärprothese besteht. Darüber hinaus ist eine Infektion des extraanatomischen Bypasses durch Bakteriämie nicht auszuschließen. Ebenso wie in der Bauchaorta besteht auch hier das Problem der Aortenstumpfruptur. Selbst nach Jahren sind noch Pseudoaneurysmabildungen beschrieben, die zu aortobronchialen oder aorto-oesophagealen Fisteln oder Rupturen führten (SEYMOUR, 1978; JAUMIN et al., 1978; AKINS et al., 1981; SVENSSON, 1994).

In der Literatur finden sich zur Zeit 19 Fälle, in denen eine Infektion der Aorta descendens primär mit einem Aorta-ascendens-Aorta-abdominalis-Bypass behandelt wurden.

Vier Patienten verstarben perioperativ (SEYMOUR, 1978; WONG et al., 1996; JAUMIN, et al., 1978; SHUMACKER u. KING, 1959). In zwei Fällen existieren keine Nachuntersuchungsdaten (MYHRE, et al., 1987; GRINDA et al., 1995). Zehn Patienten zeigten einen unauffälligen Verlauf über mindestens ein Jahr postoperativ (BAULIEUX u. DUREAU, 1982; HARGROVE u. EDMUNDS, 1984; BARNARD et al., 1995; FABIANI et al., 1980; JAUMIN et al., 1978; KACHANER et al. 1983; LIOTTA et al., 1977; UEHARA et al., 1983; ODDAGIRI et al., 1979). Drei Patienten hatten Probleme im Bereich des Aortenstumpfes. Ein Patient entwickelte hier ein Pseudoaneurysma (JAUMIN et al., 1978), das 6 Monate postoperativ eine Reoperation erforderlich machte. Svensson berichtete über zwei Aortenstumpfrupturen mit letalem Ausgang 3 und 3.5 Jahre postoperativ (SVENSSON et al., 1994). Die Tatsache, daß diese Fälle noch 1980 als

Therapieerfolg bis 10 und 11 Monate publiziert wurden (CRAWFORD et al., 1980), zeigt, daß ein ausreichend langes Follow-up notwendig ist, bevor von einer Ausheilung gesprochen werden kann, da Spätrezidive auch nach Jahren noch möglich sind.

8.1.2 In situ-Rekonstruktionstechniken im Bereich der thorakalen Aorta ohne Aortenallograft

Bei der in situ-Behandlung scheint eine lokale Behandlung bei Protheseninfektionen prinzipiell möglich zu sein, jedoch beschränken sich die publizierten Erfahrungen hierzu auf kasuistische Schilderungen .

Mathley berichtete über den Fall einer durch Klebsiellen verursachten Protheseninfektion, die durch eine Spül-Saug-Drainage erfolgreich (Follow-up: 2 Jahre) therapiert werden konnte (MATHLEY et al., 1991).

Die Transposition des Omentum majus im Falle von Protheseninfektionen im Bereich der Aorta ascendens wurde von verschiedenen Autoren als erfolgreiches Verfahren berichtet (HARAKAWA et al., 1990; KRABATSCH u. HETZER, 1995). Die repetitive Punktionsbehandlungen der Abszeßhöhle allein scheint der Entwicklung von Pseudoaneurysmen im Bereich der Anastomosen nicht vorbeugen zu können (HOLLIER et al., 1993).

Die Diskussion der meisten in der Literatur berichteten Fälle von in situ-Rekonstruktionen konzentriert sich auf die Frage nach dem geeigneten Graftmaterial.

Die Verwendung autologen Gewebes ist bei Infektionen im Aortenisthmusbereich als erfolgreich beschrieben worden. Die hierzu berichteten Techniken betreffen die Aorto-aortale Reanastomosierung (ROESCH et al., 1960), die arterielle Patchrekonstruktion unter Verwendung der Arteria subclavia sinistra (SINGH u. REIMER, 1982) und die Venenpatchrekonstruktion (PENNINGTON et al., 1979).

In einigen Fällen ist versucht worden mykotische Aneurysmen oder infizierte Prothesen der thorakalen Aorta durch eine neue Prothese zu ersetzen. Mit dem Argument der geringeren Infektionsrate wurden meist PTFE als Graftmaterial bevorzugt (SHAH et al., 1983). Die in situ-Behandlung von Protheseninfektionen (n=33) (DAVIS et al., 1965; CALLARD et al, 1971; OLSSON et al, 1976; VASKO et al, 1977; NAJAFI et al, 1980; BERGDAHL u. LJUNGQVIST, 1980 LIFSCHULTZ et al, 1982; MCKEOWN et al, 1982;

HARGROVE u. EDMUNDS, 1984; KAY u. KALMAR, 1985; PAULL et al., 1990; KRON et al., 1990; HOLLIER et al., 1993; SOYER et al., 1994; LUKETICH et al., 1996; PIPINOS u. REDDY, 1997; COSELLI et al., 1999) und mykotischen Aneurysmen (n=32) (CHAN et al., 1989; PASIC et al., 1993; CORDERO et al., 1996) im Bereich der thorakalen Aorta ist bis dato bei insgesamt 63 Patienten berichtet worden. Die mittlere perioperative Letalität betrug 13,8% (0-100%) und die Spätletalität 20% (0-100%). Acht Patienten verstarben an einer unkontrollierbaren Sepsis und drei bei persistenter Protheseninfektion und erfolglosem aorto-aortalen Bypass in einer zweiten Intervention (KAY u. KALMAR, 1985; LIFSCHULTZ et al., 1982). Drei weitere Patienten verstarben zwischen drei und sechs Jahren postoperativ an den Folgen einer aorto-bronchialen Fistel (NAJAFI et al., 1980; BERGDAHL u. LJUNGQVIST, 1980). Zwei Patienten zeigten einen unkomplizierten postoperativen Verlauf, ohne jedoch daß das Follow-up präzisiert worden sei (VASKO et al., 1977; KRON et al., 1990). Insgesamt wurde über 41 Langzeitüberlebende mit einem mittleren Follow-up von 42,1 Monaten (4-72 Monate) berichtet.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, daß der in situ-Ersatz mittels einer synthetischen Prothese kein optimales Verfahren darstellt, da auch im Langzeitverlauf mit persistierenden Infektionen zu rechnen ist. Synthetische Prothesen können folglich nur in ausgewählten Fällen bei lokal umschriebener Infektion mit niedrigvirulenten Erregern (sogenannte „low virulent infection“) mit einem langfristigen Erfolg eingesetzt werden (PASIC et al., 1993).

Die Infektionsresistenz der zur in situ-Rekonstruktion gewählten Prothese scheint daher eine unbedingte Forderung zu sein.

8.1.3 In situ- Rekonstruktion mit Aortenallograft

Wie in dem experimentellen Teil dieser Arbeit gezeigt wurde, wird diese Anforderung durch mit Antibiotika behandelte kryokonservierte Allografts erfüllt.

8.1.3.1 Eigene Ergebnisse

Die klinischen Ergebnisse am Deutschen Herzzentrum Berlin mit der Verwendung von kryokonservierten Aortenallografts für die in situ-Behandlung von komplexen Infektionen in allen Bereichen der thorakalen Aorta bestätigen ihre Effizienz.

Die zugrundeliegende Infektion der Aorta konnte bei sechs von neun Patienten zur kompletten Ausheilung gebracht werden. Rekurrente Infektionen traten bei diesen Patienten während des Nachuntersuchungsintervalls nicht auf. Eine Patientin, die wegen chronischer Polyarthrititis mit Methotrexat und Kortison immunsuppressiv behandelt wurde, verstarb frühpostoperativ an einer *Salmonella enteritidis*-Sepsis, die wegen einer akuten Ruptur eines mykotischen Bogenaneurysmas operiert worden war. Bei einer herztransplantierten Patientin, die mit einer Allograft-Patch-Plastik bei einem mykotischen Aneurysma im Bereich der Anastomose der Spender-Empfänger-Aorta behandelt wurde, erfolgte bei rezidivierenden Ausbildungen von Aneurysmen im Anastomosenbereich schließlich ein Aorta ascendens- Ersatz mit einem Aortenallograft. Diese Patientin verstarb 8 Tage postoperativ an einer *Candida albicans*-Sepsis. In den autopsischen Untersuchungen dieser Patienten zeigten sich keine Hinweise auf eine floride lokale Infektion. In einem Fall kam es zu einer infektionsbedingten Ruptur im Bereich der distalen Anastomose nach Korrektur einer ösophago-prothetischen Fistel 16 Monate nach einem Aorta-descendens-Ersatz. .

Wie der Fall 1 unserer Serie zeigt, kann eine Allograft-Patchplastik bei zirkumskripten mykotischen Aortenaneurysmen mit Erfolg durchgeführt werden. Das komplette Débridement des nekrotischen Materials und eine spannungsfrei Deckung sind essentiell für die Prävention von Reinfektionen und rekurrenten Aneurysmabildungen (FIORE et al., 1986)

Bei Beteiligung größerer Aortenabschnitte sind diese bis hin zum klappentragenden Konduit mit Aortenallograft in beliebiger Länge durchführbar. Der limitierende Faktor jedoch bleibt, trotz der Einrichtung von zentralen Gewebebanken, deren Verfügbarkeit.

8.1.3.2 Ergebnisse anderer Studien

Wenngleich die Verwendung von Aortenallografts bei der Behandlung der komplizierten Aortenklappenendokarditis das Therapiekonzept der Wahl darstellt (KNOSALLA et al., 2000), ist die internationale Erfahrung vier Jahre nach der Erstpublikation klinischer Ergebnisse (KNOSALLA et al., 1996) bei der Behandlung von Infektionen der thorakalen Aorta noch sehr limitiert. Ebenfalls 1996 berichtete Vogt über die klinische Erfahrung bei 19 Patienten die an der Universitätsklinik Zürich zwischen 1991 und 1995 wegen einer Aorteninfektion mit Hilfe eines kryokonservierten Aortenallografts behandelt wurden (VOGT et al., 1996). Bei sieben von ihnen war die Infektion in der thorakalen Aorta

lokalisiert (Tabelle 13). In allen Fällen konnte die Infektion zur lokalen Ausheilung gebracht werden. Dies sind in sofern bemerkenswerte Ergebnisse, da hier eine Ausheilung erreicht werden konnte trotz eines hochpathogenen Keimspektrums mit *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans* und *Aspergillus fumigatus*, und trotz zweier aorto-bronchialen Fisteln, die per se mit einer hohen perioperativen Letalität assoziiert sind (FAVRE et al., 1994).

In seiner Arbeit hebt Vogt hervor, daß die Allografts im Gegensatz zu synthetische Prothesen postoperativ keine diagnostischen Schwierigkeiten aufwiesen, da weder postoperative Pyrexien, noch perivaskuläre inflammatorische Reaktionen mit Flüssigkeitsansammlungen beobachtet wurden (YAMAMOTO et al., 1993).

1999 berichteten Coselli und Mitarbeiter über eine Gruppe von 20 Patienten mit Protheseninfektionen der thorakalen Aorta (COSELLI et al., 1999). Hiervon konnten fünf Patienten mit einer Protheseninfektion der Aorta ascendens erfolgreich operiert werden. Zwei Patienten verstarben im mittelfristigen Verlauf: einer an einem akuten Myokardinfarkt 5 Monate postoperativ, ein weiterer 55 Tage postoperativ an gastrointestinalen Blutungen. In der Gruppe der infizierten Composite-Prothesen konnten alle Patienten (n=4), die ein Allograft erhielten, erfolgreich operiert werden, während die Patienten (n=2), die mit einem prothetischen Ersatz versorgt wurden, verstarben ($p=0.067$).

Tabelle 13: *Literaturübersicht klinischer Erfahrung mit kryokonservierten Aortenallografts bei der Behandlung von Infektionen im Bereich der thorakalen Aorta.*

Autor	Anzahl l (n)	Lokalisation (n)	Genese (n)	Früh- letalität	Spät- letalität	Reoperati- on	Follow- up
Vogt et al., 1996	7	Ascendens 3 Descendens 4	Mykotisch. 4 Graftinfekt 3	0/7	0/7	0/7	18,6 Mo. (7-60)
Coselli et al., 1999	5	Ascendens 5	Graftinfekt 5	0/5	2/5	0/5	40,8 Mo. (4-75)
DHZB	9	Ascendens 5 Bogen 2 Descendens 2	Mykotisch 8 Graftinfekt 1	3/9	0/9	1/9	37 Mo. (0.2-81)

8.1.3.3 Schlußfolgerung

Wenngleich sich die klinische Erfahrungen mit Aortenallografts zur Behandlung von Infektionen der thorakalen Aorta noch auf kleine Patientenzahlen beschränken, bleibt festzustellen, daß Infektionen der thorakalen Aorta heute - anders als von Najafi 1969 resümierte - selbst bei komplexen Infektionen mit hochpathogenen Keimen zur kompletten Ausheilung gebracht werden können. Darüber hinaus scheinen sie im Vergleich zu anderen Verfahren eine kürzere Krankenhausverweildauer, eine kürzere Antibiotikabehandlung zu erlauben, sowie zu einer deutlichen Reduktion der Reoperationsrate im früh- und mittelfristigen Verlauf zu führen (VOGT et al., 1996). Somit sollten kryokonservierte Aortenallografts für die Behandlung von Infektionen im Bereich der thorakalen Aorta das Therapiekonzept der Wahl darstellen. Synthetische Prothesen sollten nur noch eingesetzt werden, wenn ein Allograft nicht zur Verfügung steht.

8.2 Infektionsbehandlung im Bereich der abdominalen Aorta

Die Behandlung von mykotischen Aneurysmen und Protheseninfektionen im Bereich der abdominalen Aorta stellt trotz kontinuierlicher Fortschritte in der letzten Dekade eine chirurgische Herausforderung dar. 1967 berichteten Fry und Lindenauer eine perioperative Letalität von 75% und eine Amputationsrate von 33% bei den überlebenden Patienten (FRY u. LINDENAUER, 1967). Die klinischen Erfahrungen bis 1983 sind in Tabelle 14 wiedergegeben.

Tabelle 14: Initiale Ergebnisse in der Behandlung von Protheseninfektionen der Aorta modifiziert nach Curl und Ricotta, 1994

Autor	Fallzahl	Mortalität (%)	Amputationen (%)
Fry und Lindenauer (1967)	12	75.0	9.0
Conn et al. (1970)	11	54.5	18.1
Goldstone und Moore (1974)	27	37.0	37.0
Jamieson et al. (1975)	15	58.3	8.3
Liekweg und Greenfield (1977)	84	49.0	8.0
Casali et al. (1980)	14	64.0	21.0
Turnipseed et al. (1983)	20	40.0	15.0
Martin-Paredero et al. (1983)	16	44	31
Kumulative Ergebnisse	199	50.0	16.0

Im Resümee dieser Studien läßt sich feststellen, daß in den meisten der analysierten Fälle schwere septische Situationen oder Hämorrhagien vorlagen, was auf eine verzögerte Diagnostik oder eine lange präoperative konservative Behandlung schließen läßt (FRY u. LINDENAUER, 1967). Darüber hinaus wurden Revaskularisationen nur selten durchgeführt (TURNIPSEED et al., 1983).

Zusätzlich zu den Fortschritten in der Intensivtherapie führten in der Folgezeit zwei Faktoren zu einer Verbesserung in der Behandlung von Infektionen von Aortenprothesen:

1. der Einsatz des axillo-femorale Bypasses nach Blaisdell und Hall (BLAISDELL u. HALL, 1963), der eine zuverlässige extraanatomische Rekonstruktion mit geringer Morbidität zuließ, und
2. die Verbesserung der präoperativen Diagnostik (GOODING et al., 1981; BROWN et al., 1982; LAWRENCE et al., 1985).

8.2.1 Extraanatomische Techniken

1984 beschrieben Reilly und Mitarbeiter ein abgestuftes Vorgehen (sog. staged treatment), bei dem ein extraanatomischer Bypass einige Tage nach der Explantation der infizierten Prothese durchgeführt wurde (REILLY et al., 1984). Dieses Vorgehen entwickelte sich in den kommenden Jahren in einigen Zentren zum Standardverfahren bei der Behandlung von Protheseninfektionen im Bereich der abdominalen Aorta und führte, wie die Zusammenstellung in Tabelle 15 wiedergibt, zu einer deutlichen Reduktion der perioperativen Letalität.

Tabelle 15: *Ergebnisse in der Behandlung von Protheseninfektionen nach Einführung des staged treatment modifiziert nach Curl und Ricotta, 1994*

Autor	Anzahl	Mortalität (%)	Amputationen(%)
Reilly et al. (1984)	92	14.1	21.0
Lorentzen et al. (1985)	45	29.0	22.2
O'Hara et al. (1986)	84	28.0	29.0
Reilly et al. (1987)	101	16.0	23.0
Yeager et al. (1990)	38	26.0	21.0
Ricotta et al. (1991)	32	25.0	13.0
Kumulative Ergebnisse	392	21.0	22.5

Trotz aller Fortschritte bleiben eine Reihe von Nachteilen bestehen:

1. sind in Abhängigkeit von der Lokalisation (z.B. im Bereich der coeliakalen Aorta) extraanatomische Rekonstruktionen nicht immer möglich (VOGT u. TURINA, 1999),
2. bleibt die hämatogene Reinfektion ein Risiko (BACOURT et al., 1992),
3. ist ihre im Vergleich zu aortoiliakalen oder aortofemoralen Prothesen (COLBURN et al., 1992) mit einer erhöhten Reoperationsrate verbunden,
4. ist die Komplettexzision der Prothese mit einer signifikanten Letalität (BACOURT et al., 1992) und Amputationsrate (YEAGER et al., 1990) assoziiert,
5. ist das ungelöste Problem der Aortenstumpferkrankung für bis zu 43 % der Frühletalität und 71% der Spätletalität verantwortlich (REILLY, 1984).

8.2.2 In situ-Rekonstruktion ohne Aortenallograft

Die signifikante Amputationsrate und das Problem der Aortenstumpfruptur brachten in den vergangenen Jahren Verfahren der in situ-Rekonstruktion in die Diskussion.

Die ersten publizierten Erfahrungen gehen auf Vollmar und Kogel zurück, die über sieben Patienten mit aorto-enteraler Fistel berichteten, von denen sechs nach prothetischem in situ-Ersatz überlebten (VOLLMAR u. KOGEL, 1987). Ähnliche Erfahrungen wurden von Walker bei 23 Patienten publiziert, bei denen 80% erfolgreich behandelt werden konnten (WALKER et al., 1987). Bereits diese beiden Berichte wiesen darauf hin, daß hier keine ausgeprägte lokale Purulenz oder systemische Sepsis vorlag.

1991 berichteten Jacobs und Mitarbeiter über 21 Patienten mit infizierten infrarenalen Aortenprothesen. 18 von ihnen wurden nach einem Débridement und begleitender systemischer Antibiose mit einem in situ-Ersatz durch eine synthetische Prothese versorgt (JACOBS et al., 1991). Interessanterweise unterteilten sie die Patienten in eine Gruppe mit hochgradigen Protheseninfektionen (n=6) und eine Gruppe mit geringgradigen Protheseninfektionen (n=12). Die Reinfektionsrate betrug bei den hochgradigen Protheseninfektionen 100% und die Mortalität 83%, während in der Gruppe der geringgradigen Protheseninfektionen alle Patienten überlebten und nur bei einem Patienten eine Reinfektion auftrat.

Eine andere Möglichkeit der in situ-Rekonstruktion mittels autologen Materials stellt das von der Arbeitsgruppe um Clagett propagierte Verfahren der Verwendung von femoropoplitealen Venen dar. (LORENTZEN u. NIELSEN, 1986; CLAGETT et al., 1993, CLAGETT et al. 1997; NEVELSTEEN et al., 1995; GORDON et al., 1999). Der Hauptvorteil dieser Methode scheint die hohe Infektionsresistenz und gute Verfügbarkeit zu sein. Bei den 90 bisher publizierten Fällen, mit einem mittleren Nachuntersuchungsintervall von 24,8 Monaten (2-60 Monate), wurden bisher keine Reinfektionen beobachtet. Die mittlere Hospitalletalität betrug 11.1% (6.7-20%) und die Amputationsrate 11.1% (0-23,5%). Dennoch wurde von einer substantiellen mit dem chirurgischen Verfahren im Zusammenhang stehenden Komorbidität berichtet: 7.8% (0-12,2%) Kompartment-Syndrome, tiefe Beinvenenthrombosen in 7,8% (0-14.6%) und Beinparaparese und -paralysen als Folge prolongierter Ischämien in 4,4% (0-10%).

8.2.3 In-situ Rekonstruktion unter Verwendung eines Aortenallografts

8.2.3.1 Eigene Ergebnisse

Bei beiden Patienten, die am Deutschen Herzzentrum Berlin unter Verwendung eines Aortenallografts operiert wurden, kam die Infektion zur kompletten Ausheilung. Auch wenn sich die Erfahrung der Infektionsbehandlung im Bereich der abdominalen Aorta nur auf zwei Fälle beschränkt, so handelte es sich hier um zwei besonders schwerwiegende Infektionen. In einem Falle war es bei einer aorto-duodenalen Fistel zuvor nicht möglich gewesen, die Protheseninfektion durch einen in situ-Ersatz mit einer Rifampicin behandelten Prothese und Omentopexie erfolgreich zu behandeln. Im postoperativen Verlauf kam es zu einer erneuten Fistelbildung und Infektion der Prothese mit Pseudoaneurysmabildungen im Bereich der Anastomosen.

Im zweiten Fall hatte sich in Folge einer komplizierten chronischen Pankreatitis mit retroperitonealer Abszedierung ein mykotisches Aortenaneurysma der infrarenalen Bauchaorta entwickelt. Auch hier führte der in situ-Ersatz zur kompletten Ausheilung, was in sofern bemerkenswert ist, da 1. das Allograft nach lokalem Débridement in ein über die gesamte Länge infiziertes Gebiet plziert wurde, 2. die Aorta durch mit *Salmonella enteritidis* infizierte Pankreaspseudozysten arrodiert war und 3. das Allograft prinzipiell durch die enzymatische Autodigestion gefährdet war. Trotz der limitierten Erfahrung wird die in dem experimentellen Teil dieser Arbeit dokumentierte Effektivität unterstützt.

8.2.3.2 Ergebnisse anderer Studien

Die Ergebnisse anderer Studien sind in Tabelle 16 zusammengefaßt. Die bislang publizierten 98 in situ-Rekonstruktionen mit Aortenallografts zeigen, daß kryokonservierte Aorten-allografts mit gutem Erfolg eingesetzt werden können.

Insbesondere die Amputationsraten konnten im Vergleich zu den extraanatomischen Verfahren deutlich gesenkt werden. Reinfektionen wurden in 3.1% der Patienten beobachtet. Diese werden durch die experimentellen Ergebnisse dieser Arbeit teilweise erklärt. So wurden die in der Studie von Desgranges publizierten Allografts vor der Kryokonservierung nicht mit Antibiotika behandelt, womit nicht von einer kompletten Infektionsresistenz auszugehen ist (DESGRANGES et al., 1998). Zwar berichtete Nevelsteen auch von Reinfektionen bei mit Antibiotika behandelten Allografts, jedoch wurden die Keimbefunde nicht näher präzisiert, so daß die Ursache der Reinfektionen offenbleiben muß (NEVELSTEEN et al., 1998). Wie aus den experimentellen Ergebnissen hervorgeht, sollte sich die Wahl des Antibiotikums nicht nur nach dem Keimspektrum richten, das für die Kontamination von Aortenallografts im Rahmen ihrer Gewinnung und Verarbeitung zur Kryokonservierung von Wichtigkeit ist, sondern sich auch an dem Spektrum der Keime orientieren, die bei der in situ-Behandlung einer Protheseninfektion eine Rolle spielen.

Tabelle 16: Ergebnisse der in situ-Rekonstruktion von Infektionen der abdominalen Aorta mit kryokonservierten Allografts

Autor, Jahr	Anzahl (n)	Mortalität (%)	Amputationen (%)	Reinfektionen (%)
Mestres et al., 1995	16	12	0	0
Vogt et al., 1996	12	16.6	0	0
Desgranges et al., 1998	18	22	5.5	5.5
Chiesa et al., 1998	31	13	6.8	0
Nevelsteen et al., 1998	27	11	7.4	7.4
Locati et al., 1998	10	20	0	0
DHZZB	2	0	0	0
Kumulative Ergebnisse	98	17.3	6.1	3.1

Ein Vergleich mit den publizierten Serien der autologen femoro-poplitealen Venen ist auf Grund der Heterogenität der Fälle hinsichtlich der Schwere, der Komorbidität, der Infektionserreger und der unterschiedlichen Ausführlichkeit der Berichte nicht ohne weiteres möglich. Größere Patientenzahlen und längere Nachuntersuchungszeiträume sind daher notwendig, um die beiden Verfahren im Vergleich beurteilen zu können.

8.3 Antibiotikatherapie

Wenngleich die Antibiotikatherapie in der Lage ist, die Symptome einer Sepsis bei mykotischen Aortenaneurysmen oder Protheseninfektionen zu kontrollieren, führt sie allein nicht zur Aufheilung des Prozesses und vermag nicht Rupturen zu verhindern (KAUFMANN et al., 1978; MUNDTH et al., 1969). Dennoch ist sie wesentlicher Bestandteil der perioperativen Behandlung. Die Dauer der Antibiotikatherapie ist Gegenstand kontroverser Diskussion. Basierend auf den Erfahrungen mit Allografts zur Behandlung der Aortenklappenendokarditis werden von den meisten Autoren Behandlungsdauern von 4-6 Wochen empfohlen (CHAN et al., 1989; VOGT et al., 1996). Im Vergleich dazu wird bei der Behandlung von mykotischen Aneurysmen mit synthetischen Prothesen wegen des hohen Rezidivrisikos eine lebenslange Antibiose favorisiert (CHAN et al., 1989).

8.4 Langzeitergebnisse

Die Langzeitergebnisse von kryokonservierten Allografts müssen zum jetzigen Zeitpunkt offenbleiben. Ableitend von den vergleichenden Langzeituntersuchungen von „frischen“ und kryokonservierten Aortenklappen (O'BRIEN et al., 1995), in denen eine Überlegenheit der kryokonservierten Klappen nachgewiesen wurde, sowie auf Grund von experimentellen Untersuchungen ist zu erwarten, daß sie nicht die gleiche Entwicklung wie die frischen Aortenallografts der früheren Jahre nehmen (SZILAGYI et al. 1970; BARNER et al., 1966; HALPERT et al., 1960; HUMPRIES et al., 1959).

Die Degeneration der sogenannten frischen Allografts scheint die Folge einer immunologischen Abstoßungsreaktion zu sein, welche zu einer Intimahyperplasie, einer Verdünnung und Nekrose der Media und zu einer progressiven Degeneration der elastischen Fasern und des Bindegewebes führt (SCHMITZ-RIXEN et al., 1988). Diese

Prozesse resultieren in einer Verminderung der mechanischen Stabilität. Als deren Folge kann es zu einer Aneurysmabildung bis hin zur Ruptur kommen. Die Kryokonservierung erhält die extrazelluläre Matrix, die eine geringe Antigenität aufweist und damit zu einer verminderten immunologischen Antwort des Wirtsorganismus führt (MITCHELL et al., 1995; FISCHLEIN, et al. 1995; MESTRES et al., 1995). Während der Kryokonservierung scheint es zu Kreuzreaktionen zu kommen, die dem Effekt, der bei Glutaraldehyd beschrieben wurde, ähnelt (VOGT et al., 1996). Das so entstehende autolyseresistente Kollagenskelett schützt das Allograft vor Autodigestion, und macht es immunologisch relativ inert (SMITH et al., 1995). Darüber hinaus führt dies im Vergleich zu „frischen“ Allografts zu überlegenen mechanischen Eigenschaften.

Obwohl experimentell gezeigt werden konnte, daß durch eine Immunsuppression mit Cyclosporin A die Verschlußrate vermindert und die aneurysmale Degeneration verhindert werden kann (SCHMITZ-RIXEN et al., 1988), scheint diese bei infektionsbedingten Erkrankungen der Aorta nicht anwendbar zu sein. Im Gegensatz zu anderen Arbeitsgruppen wurden alle Allografts am Deutschen Herzzentrum Berlin Blutgruppenkompatibel transplantiert. Größere Patientenzahlen und ein längeres Follow-up sind notwendig, um die theoretische Überlegenheit der Kryokonservierung gegenüber, der Konservierung bei 4°C belegen zu können (GOURNIER et al., 1993)

Ein Unterschied hinsichtlich des Langzeitverlaufes von Allografts, die aus der Aorta thoracalis oder der Aorta abdominalis gewonnen wurden, läßt sich aus den publizierten Daten für kryokonservierte Allografts bisher nicht ableiten. Bei den „frischen“ Allografts fand Bahnini et al. eine signifikant höhere Rate an sekundären Dilatationen von thorakalen Graft im Vergleich zu abdominalen, wenn diese in die infrarenale Bauchaorta implantiert werden (3.3% versus 28.6%, $p < 0.001$) (BAHNINI et al., 1997).

9 Ausblick und Gesamtauswertung

In der vorliegenden Arbeit konnte im Tierexperiment gezeigt werden, daß eine Protheseninfektion der Aorta durch einen in situ-Ersatz mit einem kryokonservierten Aortenallograft zur kompletten Ausheilung gebracht werden kann.

Die Mechanismen der Infektionsresistenz von kryokonservierten Allografts sind dabei bisher unklar. Die auf der Grundlage existierender Untersuchungen denkbaren Faktoren, wie z.B. die Präsenz von MHC (major histocompatibility complex)–Antigenen der Klasse I und II, mit subsequenter T-Zellaktivierung, der Expression von Adhäsionsmolekülen, wie ELAM-1 (endothelial leukocyte adhesion molecule), VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule) und ICAM-1 (intercellular adhesion molecule), die nach Kryokonservierung induziert werden können, bedürfen weiterer Untersuchungen. Insbesondere sind Untersuchungen notwendig, die sich mit den direkten Wechselwirkungen zwischen Aortenallograft und Bakterium befassen. Auch der Einfluß der Kryokonservierungstechnik und der in ihrem Rahmen eingesetzten kryoprotektiven Substanzen ist bislang nicht geklärt.

Als wesentlicher Bestandteil der Infektionsresistenz konnte in der vorliegenden Arbeit die während der Kryokonservierung ursprünglich zur Dekontamination angewandte Antibiotikabehandlung nachgewiesen werden. Daraus schlußfolgernd sollten die eingesetzten Antibiotikallösungen sich nicht nur an dem Keimspektrum orientieren, das für die Dekontamination von Relevanz ist, sondern auch nach dem der zu behandelnden Gefäß- oder Protheseninfektion.

Wie die klinischen Ergebnisse zeigen, stellt der Einsatz von kryokonservierten Aortenallografts bei der Behandlung von Infektionen im Bereich der Aorta einen wesentlichen Fortschritt dar. Im Vergleich mit extraanatomischen und anderen in situ-Verfahren sind sie heute als das Therapieverfahren der Wahl anzusehen.

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen keine statistisch verwertbaren Daten über die Langzeitergebnisse vor. Ableitend von den vergleichenden Langzeituntersuchungen von „frischen“ und kryokonservierten Aortenklappen, in denen eine Überlegenheit der kryokonservierten Klappen nachgewiesen wurde, sowie auf Grund von experimentellen Untersuchungen, ist zu erwarten, daß die Degenerations- und damit einhergehend die Komplikationsrate durch die Kryokonservierung deutlich verringert werden kann. Weitere

Modifikationen in der Präparations- und Kryokonservierungstechnik mit dem Ziel der Verminderung der Antigenität der Allografts mögen zu einer Verbesserung der Langzeitergebnisse beitragen.

Zur abschließenden Beurteilung ihrer Wertigkeit im Langzeitverlauf sind sowohl längere Nachuntersuchungsintervalle, als auch experimentelle Untersuchungen zum Einfluß der Konservierungstechnik auf die immunologischen Eigenschaften der kryokonservierten Aortenallografts notwendig.

10 Zusammenfassung

Infektionen im Bereich der Aorta stellen auch heute noch eine der gravierendsten Komplikationen der rekonstruktiven Gefäßchirurgie dar. Mit dem Ziel die Effektivität von kryokonservierten Aortenallografts bei der in situ-Behandlung von Infektionen im Bereich der Aorta zu evaluieren, wurden diese tierexperimentell eingesetzt. Insbesondere sollte die Rolle der zur Dekontamination verwendeten Antibiotika analysiert werden. Zu diesem Zwecke erfolgte im in vitro-Experiment die Untersuchung der Antibiotikakonzentration im Gewebe sowie die der Freisetzungskinetik.

Bei 23 Mischlingshunden erfolgte der infrarenale Bauchaortenersatz mit einer gelatinebeschichteten Gefäßprothese, die zuvor mit *Staphylococcus epidermidis* RP-62 kontaminiert wurde. Nach einer Woche erfolgte die Reoperation und Randomisierung in drei Versuchsgruppen. Entsprechend der Randomisierung erfolgte bei den Versuchstieren der Versuchsgruppe I (Kontrollgruppe) die Implantation einer sterilen Polyesterprothese, bei den Versuchstieren der Versuchsgruppe II die Implantation eines ohne Antibiotikazusatz kryokonservierten Aortenallografts und in Versuchsgruppe III die Implantation eines mit Antibiotika behandelten Aortenallograft. Nach weiteren drei Wochen wurden die Prothese der Kontrollgruppe und Allografts explantiert und einer quantitativen bakteriologischen Analyse zugeführt. Die Ergebnisse wurden als koloniebildende Einheiten pro cm² Graftmaterial angegeben. Darüber hinaus erfolgten histologische Untersuchungen des Perigraftgewebes und qualitative bakteriologische Analysen des Perigraftgewebes und der Perigraftflüssigkeit, sowie der Blutkulturen.

Alle initial implantierten Prothesen und alle Kontrollprothesen waren bei der Explantation infiziert. In der Gruppe II waren drei von sechs der unbehandelten Allografts komplett inkorporiert, während alle mit Antibiotika behandelten Allografts komplett inkorporiert waren und eine signifikant verminderte inflammatorische Reaktion aufwiesen. Alle mit Antibiotika behandelten Allografts waren steril, während bei drei von sechs der unbehandelten Allografts positive Keimnachweise gefunden wurden.

In diesem Modell konnte gezeigt werden, daß Aortenallografts eine intrinsische Infektionsresistenz besitzen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß die zur Dekontamination eingesetzte Antibiotikabehandlung der Allografts einen wesentlichen Bestandteil der Infektionsresistenz darstellt.

Im Rahmen der in vitro-Untersuchungen wurden die Vancomycinspiegel in der Kryokonservierungslösung, in den Waschlösungen, in den Aortenallografts und den Inkubationsmedien mittels HPLC oder FPIA ermittelt.

Die mittlere Vancomycinkonzentration in den Kryokonservierungslösungen betrug 33.4 mg/l (± 5.3 mg/l). Bezogen auf die Gesamtwiederfindung von Vancomycin in den Aortenallografts, den Konservierungs-, Wasch- und Humanalbuminlösungen entspricht dies einem aus den Allografts freigesetzten Anteil von 39.5%.

Nach der Kryokonservierung, Auftauen und Waschen verblieben im Mittel 51.4 % des Vancomycins in den Aortenallografts. Die mittlere Vancomycin Konzentration betrug 186.5 mg/ml.

In Protokoll 1 wurde nach 24 Stunden ca. die Hälfte der Vancomygingehaltes der Allografts in eine konstante Humanalbuminlösung freigesetzt. Bei einer mittleren Vancomycin-Konzentration von 13.7 mg/l (± 0.68) in der Humanalbuminlösung zeigte sich eine Sättigungskinetik. Die mittlere Vancomycin-Konzentration in den Allograftfragmenten betrug 84.4 mg/kg (± 19.9 mg/kg), ohne signifikanten Abfall über die Zeit ($p=NS$).

In Protokoll 2 kam es unter regelmäßigem Wechsel der Inkubationslösung zu einem exponentialen Abfall der Vancomycinkonzentration in den Aortenallografts. Nach mehr als 72 Stunden, entsprechend einem dreimaligem Wechsel der Inkubationslösung, kam es zu keiner weiteren Freisetzung von Vancomycin. Nach 96 Stunden ließ sich in der Humanalbuminlösung kein Vancomycin nachweisen. Zu diesem Zeitpunkt betrug die mittlere Vancomycinkonzentration in den Allograftfragmenten 21.4 mg/kg.

Schließlich wurden die klinischen Erfahrungen am Deutschen Herzzentrum Berlin analysiert.

Diese bestätigten die im Tierexperiment ermittelten Ergebnisse. An Hand der eigenen, wie auch der in der Literatur publizierten Daten, wurde deutlich, daß der in situ-Ersatz unter Verwendung von kryokonservierte Aortenallografts heute das Therapiekonzept der Wahl für Infektionen im Bereich der Aorta darstellt.

11 Literaturverzeichnis

Akins CW, Buckley MJ, Daggett W, McIllduff JB, Austen WG.

Acute traumatic disruption of the thoracic aorta: a ten-year experience.

Ann Thorac Surg 1981;31:305-309.

Association Universitaire de Recherche en Chirurgie, Goëau-Brissonniere O, Doyon.

Etude prospective de 597 prothèses aorto-fémorales: résultats préliminaires.

Präsentiert 4e Congrès International sur la Prophylaxie des Infections, Nice, 6-7 Mai 1996.

Bach MC, Lewin EB, Sheaff ET, Schwartz L, DeBakey ME.

Localization of endovascular infection by selective catheterization with serial cultures

J Thoarc Cadivasc Surg 1975;69:377-381.

Bacourt F, Koskas F and the French Association for Research in Surgery.

Axillo-bifemoral bypass and aortic exclusion for vascular septic lesions: A multicenter retrospective study of 98 cases.

Ann Vasc Surg 1992;6:119-26.

Bahnini A, Plissonier D, Koskas F, Benhamour AC, Kieffer E.

Traitement des infections de prothétiques aorto-iliaques par allogreffe in situ

In: Kieffer E., Goëau-Brissonnière O, Pechère JC.(Eds.); Infections artérielles, Paris, AERCv, 1997;165-176.

Balthazar ER, Colt JD, Nichols RL.

Preoperative hair removal: a random, prospective study shaving versus clipping.

South Med J 1982; 75:799-804.

Bandyk DF, Berni GA, Thiele BL, Towne JB.

Aortofemoral graft infection due to *Staphylococcus epidermidis*.

Arch Surg 1984; 119: 102-108.

Bandyk DF.

Vascular graft infection.

In: Bernhard VM, Towne JB . eds. Complications in Vascular Surgery,

2nd ed. Orlando,Fla.: Grune&Stratton, 1985, 471-485.

Bandyk DF.

Vascular graft infections: epidemiology, microbiology, pathogenesis, and prevention.

In: Bernhanrd VM, Towne JB. (eds.). Complications in Vascular Surgery. St. Louis, Quality Medical Publishing, 1991a: 223-234.

Bandyk DF, Bergamnini TM, Kinney EV, Seabrook GR, Towne JB.

In situ replacement of vascular prostheses infected by bacterial biofilms.

J Vasc Surg 1991b; 13:575-83.

Bandyk DF, Kinney EV, Riefsnyder TI, Kelly H, Twne JB.

Treatment of bacteria-biofilm graft infection by in-situ replacement in normal and immune-deficient states.

J Vasc Surg 1993;18:398-406.

Bandyk DF, Esses GE.

Prosthetic graft infection.

Surg Clin North Am 1994;74:5711-590.

Barnard SP, Dark JH, Jones NAG.

Prosthetic graft infection in the descending thoracic aorta treated by extra-anatomic rerouting.

Cardiovasc Surg 1995; 3:703-705.

Barner HB, DeWeese JA, Dale WA, Mahoney EB.

Aneurysmal degeneration of femoropopliteal arterial homografts.

JAMA 1966;196:631-4.

Barner HB, De Weese JA.

Aneurysmal degeneration of arterial homografts.

Am Heart J 1967;73:289-291.

Barratt-Boyes BG.

Homograft aortic valve replacement in aortic incompetence and stenosis.

Thorax 1964;19:131.

Barratt-Boyes BG.

A method for preparing and inserting a homograft aortic valve.

Br J Surg 1965;52:847.

Barratt-Boyes BG.

Long-term follow-up of aortic valvular grafts.

Br Heart J 1971;33:60.

Baulieux J, Dureau G.

Anévrysme mycotique de l'aorte thoracique rompu dans l'œsophage.

Chirurgie 1982;108:72-77.

Bergamini TM, Bandyk DF, Govostis D, Kaebnick HW, Towne JB.

Infection of vascular prostheses caused by bacterial biofilms.

J Vasc Surg 1988;7:21-30.

Bergamini TM, Bandyk DF, Govostis D, Vetsch R, Towne JB

Identification of *Staphylococcus epidermidis* vascular graft infections: a comparison of culture techniques.

J Vasc Surg 1989;9:665-670.

Bergamini TM, Peyton MS, Cheadle WG.

Prophylactic antibiotics prevent bacterial biofilm infection.

J Surg Res 1992;52: 101-105.

Bergdahl L, Ljungqvist A.

Long-term results after repair of coarctation of the aorta by patch grafting.

J Thorac Cardiovasc Surg 1980;80: 177-181.

Blaisdell FW, Hall AD.

Axillary-femoral artery bypass for lower extremity ischemia.

Surgery 1963;54:563-568.

Boeckh M, Lode H, Borner K, Höffken G, Wagner J, Koeppe P.

Pharmakokinetics and serum bactericidal activity of vancomycin alone and in combination with ceftazidime in healthy volunteers.

Antimicrob Agents Chemother.1988;1:92-95.

Boren CH, Anthony AJ, Moore WS.

Maintenance of viable arterial allografts by cryopreservation.

Surgery 1977, 83, 382-91.

Borner K, Borner E, Lode H.

Bestimmung von Vancomycin mit Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassay und der HPLC- ein Erfahrungsbericht.

Labor-Medizin 1990;13:268-272.

Brown OW, Stanson AW, Pairolero PC, et al.

Computerized tomography following abdominal aortic surgery.

Surgery 1982;91:716-722.

Bunt TJ.

Synthetic vascular graft infections I. Graft infections.

Surgery 1983; 93:733-46.

Callard GM, Wright CB, Wray RC, et al.

False aneurysm due to mucor following repair of a coarctation with a Dacron prosthesis.

J Thorac Cardiovasc Surg 1971;61:181-185.

Calligaro KD, Veith FJ.

Diagnosis and management of infected prosthetic aortic grafts.

Surgery 1991;110:805-813.

Callow AD.

Historical overview of experimental and clinical development of vascular Grafts.

In Stanley JC, ed. Biologic and synthetic vascular prostheses.

New York: Grune & Stratton, 1982:11-24.

Carrel A, Guthrie CC.

Uniterminal and biterminal venous transplantation.

Surg Gynecol. Obstet. 1906; 2 :266.

Carrel A.

Ultimate result of aortic transplantation.

J Exp Med 1912;15:389-398.

Casey J, Flinn WR, Yao JS, Fahey V, Pawlowski J, Bergan JJ.

Correlation of immune and nutritional status with wound complications in patients undergoing vascular operations.

Surgery 1983;93:822-827.

Chan FY, Crawford ES, Coselli JS, Safi HJ, Williams TW.

In situ prosthetic graft replacement for mycotic aneurysm of the aorta.

Ann Thorac Surg 1989;47:193-203.

Cherry KJ Jr, Roland CF, Pairolero PC, Hallett JW Jr, Meland NB, Naessens JM, Gloviczki P, Bower TC.

Infected femorodistal bypass: is graft removal mandatory ?

J Vasc Surg 1992;15:295-305.

Chervu A, Moore WS, Chvapil M, Henderson T.

Efficacy and duration of antistaphylococcal activity comparing three antibiotics bonded to Dacron vascular grafts with a collagen release system.

J Vasc Surg 1991a;13:897-901.

Chervu A, Moore WS, Gelabert HA, Colburn MD, Chvapil M.

Prevention of graft infection by use of prosthesis bonded with a rifampin/ collagen release system.

J Vasc Surg 1991b; 14: 521-525.

Chiesa, R, Astore G, Piccolo G, Melissano G, Jannello A, Frigerio D, Agrifoglio G, Bonalumi F, Corsi G, Brancadoro SC, Novali C, Locati P, Pirrelli S, Cugnasca M, Biglioli P, Sala A, Polvaani G, Guarino A, Biasi GM, Mingazzini P, Scaalamogna M, Matero S, Spina G, Prestipino F, Sirchia G.

Fresh and cryopreserved arterial homografts in the treatment of prosthetic graft infection: Experience of the Italian collaborative vascular homograft group.

Ann Vasc Surg 1998;12:457-462.

Clagett GP, Bowers BL, Lopez-Viejo MA, Rossi MB, Valentine RJ, Myers SI, Chervu A.

Creation of a neo-aortoiliac system from lower extremity deep and superficial veins.

Ann Surg 1993; 218: 239-49.

Clagett GP, Valentine J, Hagino RT.

Autogenous aortoiliac/femoral reconstruction from superficial femoral-popliteal veins: feasibility and durability.

J Vasc Surg 1997;25:255-70.

Colburn MD, Moore WS, Chvapil M, Gelabert HA, Quiñones-Baldrich WJ.

Use of an antibiotic-bonded graft for in situ reconstruction after prosthetic graft infections.

J Vasc Surg 1992;16: 651-60.

Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie 1994 Communiqué.

Path Biol 1994;42(8):1-8.

Cooke FN, Hughes CW, Jahnke EJ, Seeley SF.

Homologous arterial grafts and autogenous vein grafts.

Surgery 1953; 33: 183-189.

Cordero JA Jr, Darling RC 3rd, Chang BB, Shah DM, Paty PS, Leather RP.

In situ prosthetic graft replacement for mycotic thoracoabdominal aneurysms.

Am Surg 1996;62:35-9.

Coselli JS, Köksoy C, LeMaire SA.

Management of thoracic aortic graft infections.

Ann Thorac Surg 1999;67:1990-93.

Crawford ES, De Bakey ME, Creech O, Cooley DA.

Use of arterial homografts in 90 peripheral arterial lesions.

Texas State J Med 1955; 51: 700-703.

Crawford ES, Creech O, Cooley DA, DE Bakey ME.

Treatment of arteriosclerotic occlusive disease of the lower extremities by excision and graft replacement or bypass.

Surgery 1955; 38:981-992.

Crawford ES, Be Bakey ME.

The bypass operation in the treatment of arteriosclerotic occlusive disease of the lower extremities.

Surg. Gynecol. Obst. 1955; 101: 529-535.

Crawford ES, De Bakey ME, Morris GC, Garrett E.

Evaluation of late failures after reconstructive operations for occlusive lesions of the aorta and iliac, femoral and popliteal arteries.

Surgery 1960; 47, 79-101.

Crawford ES, Reardon MJ, Williams TW.

Surgical considerations of infection following operations involving the descending thoracic aorta.

World J Surg 1980;4:669-677.

Cruse PJE, Foord R.

A five year prospective study of 23649 surgical wounds.

Arch Surg 1973;107:206-210.

Cruse P.

The epidemiology of wound infection.

Surg Clin North Am 1980;60:27-40.

Curl GR, Ricotta JJ.

Total prosthetic graft excision and extra-anatomic bypass.

In: Calligaro KD, Veith FJ, eds. Management of infected arterial grafts. St. Louis: Quality Medical Publishing, 1994:82-94.

Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro G Jr.

Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. Clin Infect Dis 1997 ;25:1448-58.

Davis CB Jr, Fell EH, Taylor CB.

Postoperative aneurysm following surgery for coarctation of aorta.

Surg Gynecol Obstet 1965;121:1043-1048.

De Bakey ME, Crawford ES, Crech O, Cooley DA.

Arterial homografts for peripheral arteriosclerotic occlusive disease.

Circulation 1957;15: 21-30.

De Bakey ME, Crawford ES, Cooley DA, Morris GC.

Surgical considerations of occlusive disease of the abdominal aorta and iliac and femoral arteries: analysis of 803 cases.

Ann Surg. 1958;148:306-324.

Desgranges P, Beujan F, Brunet S, Cavillon A, Qvarfordt P, Mellieere D, Becquemin JP.

Cryopreserved arterial allografts used for treatment of infected vascular grafts

Ann Vasc Surg 1998; 12:583-588.

Deterling RA.

Experience with permanent bypass grafts in treatment of occlusive arterial disease.

Arch Surg 1958;76:247-259.

Drury JK, Ashton T, Cunningham JD, et al.

Experimental and clinical experience with a gelatin impregnated Dacron prosthesis.

Ann Vasc Surg 1987;1:542-547.

Dubost C, Oeconomos N, Durand M, Metianu C.

Grefe d'aorte humaine conservée.

Semaine des Hopitaux de Paris 1950;87:4497-4500.

Duran CG, Gunning AJ.

A method for placing a total homologous aortic valve in the subcoronary position.

Lancet 1962;2:488.

Durham JR, Rubin JR, Malone JM.

Management of infected infrainguinal bypass grafts.

In Bergan JJ, Yao JST, eds. Reoperative Arterial Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1986, 359-373.

Eastcott HHG, Hufnagel CA,.

The preservation of arterial grafts by freezing.

Surg. Forum. Saunders Philadelphia 1950, 269.

Ehrenfeld WK, Wilbur BG, Olcott CN IV, Stoney RJ.

Autogenous tissue reconstruction in management of infected prosthetic grafts.

Surgery 1979; 85: 82-92.

Ernst CB, Campbell HC Jr, Daugherty ME, Sachatello CR, Griffen WO Jr.

Incidence and significance of intraoperative bacterial cultures during abdominal aortic aneurysmectomy.

Ann Surg 1977;185:626-633.

Eugène M, M'Bengue A, Bauza G, Le Moyec L, Gouezo R, Gerota J, Koskas F, Kieffer E.

Method for cryopreserving human arteries: ¹H NMR spectroscopy for measuring the kinetics of permeation and the ice forming tendency of cryoprotective agents (CPAs).

Transplant Proc 1996;28:345.

Eugène M, Gerota J.

Cryopreserved aortic allograft replacement of infected prosthetic grafts in man: processing and clinical results.

Transpl Int. 1998;11 (1):452-4.

Fabiani JN, Carpentier A, d'Allaines C, Deloche A, Bessou JP, Maazouzi W, Dubost C.

Confection d'une aorte intra-thoracique droite pour la réparation chirurgicale des coarctations compliquées: à propos de 5 cas.

Chirurgie 1980;106:400-405.

Favre JP, Gournier JP, Adham M, Rosset E, Barral X.

Aortobronchial fistula: report of three cases and review of the literature.

Surgery 1994 Feb;115:264-70.

Fiore AC, Tvey TD, Mc Keown PP, Misbach GA, Allen MD Dillard DH.

Patch closure of aortic annulus mycotic aneurysms.

Ann Thorac Surg 1986;42:372-79.

Fischlein T, Schutz A, Haushofer M, Frey R, Uhlig A, Detter C, Reichart B.

Immunologic reaction and viability of cryopreserved homografts.

Ann Thorac Surg 1995;60:S122-26.

Foster JH, Berzins T, Scott HW.

An experimental study of arterial replacement in the presence of bacterial infection.

Surg Gynecol Obstet 1959;108:141-148.

Fry WJ, Lindenauer SM.

Infection complicating the use of plastic arterial implants.

Arch Surg 1967;94:600-609.

Goëau-Brissonnière O, Guidoin R, Marois SM, et al.

Thoracoabdominal bypass as a method of evaluating vascular grafts in the dog.

Biomater Med Devices Artif Organs 1981; 9: 195-212.

Goëau-Brissonnière O, Leport C, Lebrault C, Renier JF, Bacourt F, Vildé JL, Pechère JC.
Antibiotic prophylaxis of late bacteremic vascular graft infection in a dog model.

Ann Vasc Surg 1990;4:528-532.

Goëau-Brissonnière O, Leport C, Bacourt F, Lebrault C, Comte R, Pechère JC.

Prevention of vascular graft infection by rifampin bonding to a gelatine-sealed Dacron graft. Ann Vasc Surg 1991;5:408-412.

Goëau-Brissonnière O, Mercier F, Nicolas MH, Bacourt F, Coggia M, Lebrault C, Pechère JC.

Treatment of vascular graft infection by in situ replacement with a rifampicin-bonded gelatin-sealed Dacron graft.

J Vasc Surg 1994;19:739-44.

Goëau-Brissonnière O, Koskas F, Pechere JC et les participants au Rifampicin Bonded Graft European Trial.

Prévention des infections pariétales et prothétiques précoces: résultats du Rifampicin Bonded Graft European Trial.

XII e Congrès Annuel de la Société de Chirurgie Vasculaire de Langue Française, Lyon
30. Mai-1.Juni 1996

Goldstone J, Moore WS.

Infection in vascular prostheses.

Am J Surg 1974;128:225-233.

Gooding GAW, Effeney DJ, Goldstone J.

The aortofemoral graft: Detection and identification of healing complications by ultrasonography.

Surgery 1981; 89: 94-101.

Gordon LL, Hagino RT, Jackson MR, Modrall G, Valentine RJ, Clagett P.

Complex aortofemoral prosthetic infections-the role of autogenous superficial femoropopliteal vein reconstruction.

Arch Surg 1999;134:615-621.

Gournier JP, Adham M, Favre JP, Raba M, Bancel B, Lepetit JC, Barral X.

Cryopreserved arterial homografts: preliminary study.

Ann Vasc Surg 1993 Nov;7(6):503-11.

Greco RS, Harvey RA.

The role of antibiotic bonding in the prevention of vascular prosthetic infections.

Ann Surg 1982;195: 168-171.

Greisler HP, Klosak JJ, Dennis JW, Karesh SM, Ellinger J, Kim DU.

Biomaterial pretreatment with ECGF to augment endothelial cell proliferation.

J Vasc Surg 1987;2:393-402.

Grinda JM, Mace L, Dervanian P, Folliguet TA, Neveux JY.

Bypass graft for complex forms of isthmic aortic coarctation in adults.

Ann Thorac Surg 1995; 60:1299-1302.

Gross RE, Hurwitt ES, Bill AH, Peirce EC.

Preliminary observations on the use of human arterial grafts in the treatment of certain cardiovascular defects.

New Eng J Med 1948;239:578-579.

Gross RE, Bill AH, Peirce EC.

Methods for preservation and transplantation of arterial grafts.

Surg Gynecol Obst 1949;88:689-701.

Hageman JH, Nein AG, Davis JT.

Primary aortoesophageal fistula caused by an atherosclerotic thoracoabdominal aortic aneurysm: a case report and review of the literature.

Cardiovasc Surg 1995;3:495-9.

Halpert B, DeBakey ME, Jordan GL, Henley WS.

The fate of homografts and prostheses of the human aorta.

Surg Gynecol Obstet 1960; 111:659-74.

Hamilton HW, Hamilton KR, Lone FJ.

Preoperative hair removal.

Can J Surg 1977;20:269-71.

Hannon RJ, Wolfe JHN, Mansfield AO.

Aortic prosthetic infection: 50 patients treated by radical or local surgery.

Br J Surg 1996;83:654-658.

Harakawa I, Nakajima N, Ando M, Adachi S, Takeuchi S, Fujita T.

A report of successful treatment of mediastinitis and graft infection after ascending and aortic arch reconstruction

Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi 1990; 330:2112-2116.

Hargrove WC, Edmunds LH.

Management of infected thoracic aortic prosthetic grafts.

Ann Thorac Surg 1984;37:72-77.

Harrison JH.

Influence of infection on homografts and synthetic (TEFLON) grafts. A comparative study in experimental animals.

Arch Surg 1958; 76: 67-73.

Harshman S, Boquet P, Duflot E, Alouf JE, Montcucco, Papini E.

Staphylococcal alpha-toxin: A study of membrane penetration and pore formation.

J Biol Chem 1989;264:14978-14984.

Hasselgren PO, Ivarsson L, Risberg B, Seeman T.

Effects of prophylactic antibiotic therapy in vascular reconstruction.

Ann Surg 1984;200:86-92.

Haverich A, Hirt S, Karck M, Siclari F, Wahlig H.

Prevention of graft infection by bonding of gentamycin to Dacron prostheses.

J Vasc Surg 1992 Jan;15(1):187-93.

Hoeksma TD, Titus JL, Giuliani ER, Kirklin JW.

Early results of use of homografts for replacement of the aortic valve in man.

Circulation 1967;35/36(I):I-9.

Hoffert PW, Gensler S, Haimovici H.

Infection complicating arterial grafts.

Arch Surg 1965;90:427-435.

Hohf RP, Trippel OH, Laufman H.

Clinical comparison of homografts and braided nylon in arterial bypass surgery.

Arch Surg 1958;77:552-559.

Hollier LH, Money SR, Creely B, Bower TC, Kazmier FJ.

Direct replacement of mycotic thoracoabdominal aneurysms.

J Vasc Surg 1993; 18: 477-485.

Humphries AW, De Wolfe VG, Lefevre FA.

Major arterial grafting in one hundred sixty-nine consecutive cases.

Arch Surg 1957;74:65-70.

Humphries AW, Hawk WA, DeWolfe VG, Lefevre FA.

Clinicopathologic observations on the fate arterial freeze-dried homografts.

Surgery 1959;45:59-69.

Jacobs MJ, Reul GJ, Gregoric I, Cooley DA.

In-situ replacement and extraanatomic bypass for the treatment of infected abdominal aortic grafts.

Eur J Vasc Surg 1991;5:83-86.

Jamieson GG, De Weese JA, Rob CG.

Infected arterial grafts.

Ann Surg 1975;181:850-852.

Jaumin P, Bigliolo P, Stijns M, Ponlot R, Chaland CH.

Le traitement de l'infection de la coarctation opérée.

Ann Chir Thoarc Cardiovasc 1978;17:129-132.

Javid H, Julian OC, Dye WS et al.

Complications of aortic grafts.

Arch Surg 1962;85:650-662.

Kachaner J, Fermont L, Magny JF, Villain E, Sidi D, Pedroni E, Piechaud JF.

L'infection de l'anastomose: une redoutable complication des coarctations de l'aorte opérées.

Arch Mal Coeur 1983;5:601-605.

Kaiser AB, Clayson KR, Mulherin JL.

Antibiotic prophylaxis in vascular surgery.

Ann Surg 1978;188:283-289.

Kasimir S, Schonfeld W, Alouf JE, Konig W.

Effect of Staphylococcus aureus delta-toxin on human granulocyte functions and platelet-activating-factor metabolism.

Infect Immun 1990;58:1653-1659.

Karp RB, Kirklin JW.

Replacement of diseased aortic valves with homografts.

Ann Surg 1969; 169:921.

Kaufman SL, White RI, Harrington DP, Barth KH, Siegelman SS.

Protean manifestations of mycotic aneurysms.

Am J Roentgenol 1978;131:1019-1025.

Kay D, Kalmar JA.

Computerized tomographic evaluation of aortic prosthetic graft complications.

South Med J 1985;78:296-298.

Keller J, Falk J, Silberstein E, Kempczinski R.

Bacterial infectibility of chronically implanted endothelial cell-seeded expanded polytetrafluoroethylene vascular grafts.

J Vasc Surg 1988; 7: 524-530.

Kerwin AJ, Lenkei SC, Wilson DR.

Aortic valve homograft in the treatment of aortic insufficiency: Report of nine cases with one followed for six years.

N Engl J Med 1962;266:852.

Khatib HE, Lupinetti FM.

Antigenicity of fresh and cryopreserved rat valve allografts.

Transplantation 1990;49:765-67.

Kieffer E, Bahnini A, Koskas F, Ruotolo C, LeBlevec D, Plissonnier D.

In situ allograft replacement of infected infrarenal aortic prosthetic grafts: Results in forty-three patients.

J Vasc Surg 1993;17:349-356.

Knosalla C, Weng Y, Yankah CA, Hofmeister J, Hetzer R.

Using aortic allograft material to treat mycotic aneurysms of the thoracic aorta.

Ann Thorac Surg 1996; 61: 1146-52.

Knosalla C, Weng Y, Warnecke H, Hummel M, Hofmeister J, Yankah CA, Hetzer R.

Mycotic aortic aneurysm after orthotopic heart transplantation-A three case-report and review of the literature.

J Heart Transpl 1996;15: 827-839.

Knosalla C, Goeau-Brissonnière O, Hetzer R.

Apport des modèles expérimentaux à l'étude des infections de prothèse artérielle.

In: E. Kieffer, O. Goeau-Brissonnière, JP Pechère (Eds) Actualités de Chirurgie vasculaire: Infections artérielles. Editions AERCV, Paris 1997; 73-81.

Knosalla C, Weng Y, Yankah Y, Siniawski H, Hofmeister J, Hammerschmidt R, Loebe M, Hetzer R:

Surgical treatment of infective aortic valve endocarditis with associated periannular abscess- 11 year results.

Eur. Heart J 2000a;21:490-497.

Knosalla C, Bauer M, Weng Y, Weidemann H, Hetzer R.

Complicated chronic pancreatitis causing mycotic aortic aneurysm- Treatment with a cryopreserved aortic allograft.

J Vasc Surg 2000b, im Druck

Knox WG, Miller RE.

Long-term appraisal of aortic and arterial homografts implanted in years 1954-1957.

Ann Surg 1970;172:1076-1078.

Koch L.

Über Aneurysmen der Arteriae mesentericae superiores.

Inauguralabhandlung. Erlangen, J. Barfussche Universitätsdruckerei Erlangen 1851: 5-23.

Koskas F, Goëau-Brissonnière O, Nicolas MH, Bacourt F, Kieffer E.

Arteries from human beings are less infectible by *Staphylococcus aureus* than polytetrafluoroethylene in an aortic dog model.

J Vasc Surg 1996;23:472-76.

Krabatsch T, Hetzer R.

Infected ascending aortic prosthesis: successful treatment by thoracic transposition of the greater omentum.

Eur J Cardiothorac Surg 1995;9:223-225.

Krajicek M, Dvorak J, Chvapil M.

Infection-resistant synthetic vascular substitutes.

J Cardiovasc Surg 1969;10:454.

Lachapelle K, Graham AM, Symes JF.

Antibacterial activity, antibiotic retention, and infection resistance of a rifampicin-impregnated gelatine-sealed Dacron graft.

J Vasc Surg 1994; 19:675-682.

Law MM.

Bacteriology and pathogenesis of graft infection.

In. Moore WS, Gelabert HA.(Eds..) Antibiotic-Impregnated Vascular grafts. Austin, RG Landes, 1992, 23-37.

Lawrence PF, Dries DJ, Alazraki N, Albo D Jr.

Indium 111-labeled leucocyte scanning for detection of prosthetic vascular graft infection.

J Vasc Surg 1985;2: 165-173.

Lehman R, West R, Leonard F.

Toxicity of alkyl-2-cyanoacrylates.

Arch Surg 1966;93:447.

Leport C, Goëau-Brissonnière O, Lebrault C, Guidoin R; Vilde JL; Bacourt F, Pechère JC.
Experimental colonization of a polyester graft with *Staphylococcus aureus*. A quantitative and morphological study.

J Vasc Surg 1988; 8 : 1-9.

Liekweg WG, Greenfield LJ.

Vascular prosthetic infections: collected experience and results of treatment.

Surgery 1977;81:335-342.

Lifschultz BD, Leestma JE, Stryker S.

Multiple mycotic aneurysms and transverse myelopathy complicating repair of aortic coarctation.

Ann Thorac Surg 1982;33:192-196.

Linder F.

Lyophilisierte Gefäßtransplantate:

Langenbecks Arch. Klin Chir. 1955;282:655.

Liotta D, Domato FO, Bertolozzi E.

Staphylococcal aortic pseudoaneurysm: treatment employing ascending aorta-abdominal aorta bypass graft.

Chest 1977;72:243-245.

Litzler PY, Thomas P, Danielou E, Lucq J, Jacques B, Frebourg N, Plissonnier D, Bastit D, Metayer J, Peillon, Testart J, Walet J.

Bacterial resistance of refrigerated and cryopreserved aortic allografts in an experimental virulent infection model.

J Vasc Surg 1999;29:1090-1096.

Locati P, Novali C, Socrate AM, Costantini E, Morlacchi E, Piazzalunga G, Costantini S.

The use of arterial allografts in aortic graft infections-A three year experience on eighteen patients.

J Cardiovasc Surg 1998;39:735-41.

Lorentzen JE, Nielsen OM, Arendrup H, Kimose HH, Bille S, Andersen J, Jensen CH,

Jacobsen F, Roder OC.

Vascular graft infection : An analysis of sixty-two graft infections in 2411 consecutively implanted synthetic vascular grafts.

Surgery 1985; 98: 81-6.

Lorentzen JE, Nielsen OM.

Aortobifemoral bypass with autogenous saphenous vein in treatment of paninfected aortic bifurcation graft.

J Vasc Surg 1986;3:666-8.

Luketich JD, Sommers KE, Griffith BP, Boujoukos A, Landreneau RJ, Ferson PF, Keenan RJ.

Successful management of secondary aortoesophageal fistula.

Ann Thorac Surg 1996;62:1852-11854.

Lyman DJ, Metcalf LC, Albo D Jr, Richards KF, Lamb J.

The effect of chemical structure and surface properties of synthetic polymers on the coagulation of blood. In vivo adsorption of proteins on polymer surfaces.

Trans Am Soc Artif Organs 1974;20: 474-478.

Malassiney P, Goëau-Brissonnière O, Coggia M, Pechère JC.

Rifampicin loading of vascular grafts.

J Antimicrob Chemother 1996;37:1121-1129.

Malone J, Moore W, Campagna G, Bean B.

Bacteremic infectibility of vascular grafts: The influence of pseudointimal integrity and duration of grafts function.

Surgery 1975;78:211-216.

Marin ML, Sanchez LA, Veith FJ, Lowy FD.

Experimental models of prosthetic graft infection.

In: Calligaro KD, Veith FJ, eds. Management of infected arterial grafts. St. Louis: Quality Medical Publishing, 1994:56-58.

Marrangoni AG, Cecchini LP.

Homotransplantation of arterial segments preserved by the freeze-drying method.

Ann. Surg. 1951;134:977.

Martin LF, Harris JM, Fehr DM, Peter AO, Appelbaum PC, Spangler SK, Thiele BL.

Vascular prosthetic infection with *Staphylococcus epidermidis*: Experimental study of pathogenesis and therapy.

J Vasc Sug 1989;9:464-71.

Martin-Paredero V, Busuttil RW, Dixon SM, Baker JD, Machleder H, Moore WS.

Fate of aortic graft removal.

Am J Surg 1983; 146: 194-197.

Mathley PJ, Beningfield SJ, Lourens S, Immelman EJ.

Successful treatment of infected thoraco-abdominal aortic graft by percutaneous catheter drainage.

J Vasc Surg 1991;13:513-515.

Mc Dougal EG, Burnham SJ, Johnson G.

Rifampicin protection against experimental graft sepsis.

J Vasc Surg 1986;4:5-7.

McGriffin DC, Galbraith AJ, McLachlan GJ, Stower RE, Wong ML, Stafford EG, et al.
Aortic valve infection: Risk factors for death and recurrent endocarditis after aortic valve replacement.

J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104 :511-20.

McKeown PP, Miller DC, Jamieson SW, Mitchell RS, Reitz BA, Olcott C 4th, Mehigan JT, Silberstein RJ, McDougall IR.

Diagnosis of arterial prosthetic graft infection by indium-111 oxine white blood cell scans.

Circulation 1982;66(I): 130-134.

Meade JW, Linton RR, Darling RC, Menedez CU.

Arterial homografts. A long-term clinical follow-up.

Arch Surg 1966;93:392-399.

Mestres CA, Mulet J, Pomar JL.

Large-caliber cryopreserved arterial allografts in vascular reconstructive operations: Early experience.

Ann Thorac Surg 1995; 60: S105-107.

Mitchell RN, Jonas RA, Schoen FJ.

Structure- function correlations in cryopreserved allograft cardiac valves.

Ann Thorac Surg 1995;60:S 108-13.

Moore WS, Rosson CT, Hall AD, Thomas AN.

Transient bacteremia,. A cause of infection in prosthetic vascular grafts.

Am J Surg 1969; 117: 342-343.

Moore WS, Rosson CT, Hall AD.

Effect of prophylactic antibiotics in preventing bacteremic infection of vascular prostheses.

Surgery 1971; 69:825-828.

Moore WS, Swanson RJ, Campagna G, Bean B.

The use of fresh tissue arterial substitutes in infected fields.

J Surg Res 1975;18:229-233.

Moore WS, Cole CW.

Infection in prosthetic vascular grafts.

In: Moore WS (Ed.) Vascular Surgery: A Comprehensive Review. Philadelphia: WB Saunders. 1991, 598-609.

Moore WS.

Physiopathology et classification des infections artérielles.

In: Kieffer E., Goëau-Brissonnière O, Pechère JC.(Eds.); Infections artérielles, Paris , AERCV, 1997; 35-42.

Muhl E, Gatermann S, Iven H, Dendorfer A, Bruch HP.

Local application of vancomycin for prophylaxis of graft infection: release of vancomycin from antibiotic-bonded dacron grafts, toxicity in endothelial cell culture, and efficacy against graft infection in an animal model.

Ann Vasc Surg 1996;10:244-253.

Mulligan MS, Tsai TT, KneeboneJM, Ward PA, Lupinetti FM.

Effects of preservation techniques on in vivo expression of adhesion molecules by aortic valve allografts.

J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107:717-23.

Mundth ED, Darling RC, Alvarado RH, Buckley MJ, Linton RR, Austen WG.

Surgical management of mycotic aneurysms and the complications of vascular reconstructive surgery.

Am J Surg 1969;117:460-470.

Murray G.

Homologous aortic valve segment transplant as surgical treatment for aortic and mitral insufficiency.

Angiology 1956;7:466.

Myhre HO, Rein KA, Levang OW, Stenseth R, Christensen O.

Surgical treatment of aneurysms of the descending thoracic aorta.

Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1987;21:119-121.

Najafi H, Javid H, Dye WS, Hauter JA, Julian OC.

Management of infected arterial implants.

Surgery 1969;65:539-547.

Najafi H, Javid H, Hunter et al.

Descending aortic aneurysmectomy without adjuncts to avoid ischemia.

Ann Thorac Surg 1980;30:326-335.

Nevelsteen A, Lacroix H, Suy R.

Autogenous reconstructions with the lower extremity veins: an alternative treatment of prosthetic infection after reconstructive surgery for aortoiliac disease.

J Vasc Surg 1995;22:129-134.

Nevelsteen A, Ferynt, LacroixH,Suy R, Goffin Y.

Experience with cryopreserved arterial allografts in the treatment of prosthetic graft infections.

Cardiovasc Surg 1998;6:378-83.

Ney AL, Kelly PH, Tsukayama DT, Bubrick MP.

Fibrin glue-antibiotic suspension in the prevention of prosthetic graft infection.

J Trauma 1990;30: 1000-1006.

O'Brien MF, Stafford EG, Gardner MAH, Pohlner PG, McGinnin DC.

A comparison of aortic valve replacement with viable cryopreserved and fresh allograft valves, with note on chromosomal studies.

J Thorac Cardiovasc Surg 1987;94:812.

O'Brien MF, Stafford EG, Gardner MA, Pohlner PG, Tesar PJ, Cochrane AD, Mau TK, Gall KL, Smith SE.

Allograft aortic valve replacement: long-term follow-up.

Ann Thorac Surg 1995;60: 65-70.

Odagiri S, Itoh T, Yozu R, Kawada K, Inoue T.

Ascending aorta-supraceliac abdominal aorta bypass: successful removal of an infected graft in the descending thoracic aorta.

Chest 1979;75:722-724.

O'Hara PJ, Hertzner N, Beven EG, Krajewski LP.

Surgical management of infected abdominal aortic grafts: Review of 25- year experience.

J Vasc Surg 1986;3:725-31.

Ollson P, Sönderlund S, Dubiel Wt, Ovenfors CO.

Patch grafts or tube grafts in the repair of coarctation of the aorta: a follow-up study.

Scand J Thorac Cardiovasc Sug 1976; 10:11139-143.

Osler W.

The Gulstonian lectures on malignant endocarditis.

Br Med J 1885;1:467-470.

Oudot J.

Greffe de la bifurcation aortique depuis les artères rénales jusqu'aux artères iliaques externes pour thrombose artérielle.

Mém. Acad. Chir. 1951;77:642-645.

Pacifico AD, Karp RB, Kirklin JW.

Homografts for replacement of the aortic valve.

Circulation 1972;45/46:I-36.

Pasic M, Carrel T, Segesser von L, Turina M.

In situ repair of mycotic aneurysm of the ascending aorta.

J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105:321-326.

Patel S, Johnston KW.

Classification and management of mycotic aneurysms.

Surg Gynecol Obstet 1977;144:691-694.

Paull DE, Keagy BA.

Management of aortobrochial fistula with graft replacement and omentopexy.

Ann Thorac Surg 1990;50:972-974.

Pennington DG, Liberthson RR, Jacobs M, Scully H, Goldblatt A, Daggett WM.

Critical review of experience with repair of coarctation of the aorta.

J Thorac Cardiovasc Surg 1979;77:217-229.

Pipinos II, Reddy DJ.

Secondary aortoesophageal fistula.

J Vasc Surg 1997;26:144-149.

Pitt HA, Postier RG, MacGowan AW, Frank LW, Surmak AJ, Sitzman JV, Bouchier-Hayes D.

Prophylactic antibiotics in vascular surgery: topical, systemic or both.

Ann Surg 1980;192:356-364.

Powell TW, Burnham SJ, Johnson GA.

A passive system using rifampicin to create an infection-resistant vascular prosthesis.
Surgery 1983;94:765-769.

Prahald A, Harvey R, Greco.

Diffusion of antibiotics from a polytetraethylenebezalkonium surface.

Am Surg 1981;47:515-518.

Proctor RA.

The staphylococcal fibronectin receptor: evidence for its importance in invasive infections.

Rev Infect Dis 1987;9: 335-340.

Quiñones-Baldrich WJ, Moore WS, Ziomet S, Chapvil M.

Development of a “leak-proof” knitted Dacron prosthesis.

J Vasc Surg 1986;3:895.

Quiñones-Baldrich WJ, Gelabert HA.

Autogenous tissue reconstruction in management of aortoiliofemoral graft infection.

Ann Vasc Surg 1990;4:223-28.

Reilly LM, Altman H, Lusby RJ, Kersh RA, Ehrenfeld WK, Stoney RJ.

Late results following surgical management of vascular graft infection.

J Vasc Surg 1984;1: 36-44.

Reilly LM, Stoney RJ, Goldstone J, Ehrenfeld WK.

Improved management of aortic graft infection: the influence of operation sequence and staging.

J Vasc Surg 1987;5:421-31.

Richardson RL Jr, Pate JW, Wolf RY, Ledes C, Hopson WB Jr.

The outcome of antibiotic-soaked arterial grafts in guinea pig wounds contaminated with *E coli* or *S. aureus*.

J Thorac Cardiovasc Surg 1970;59:635-637.

Ricotta JJ, Faggioli GL, Stella A, Curl GR, Peer R, Upson J, D'Addato M, Anain J, Gutierrez I.

Total excision and extra-anatomic bypass for aortic graft infection.

Am J Surg 1991;162:145-9.

Roesch CB, Band JW.

False aneurysm due to an infected aortic anastomosis: successful resection and reanastomosis.

Am J Surg 1960;99:90-93.

Roon AJ, Malone JM, Moore WS.

Bacteremic adherence to vascular graft material and design.

J Surg Res 1977;22:489-498.

Rosenman JE, Kempczinski RF, Berlatsky Y, Pearce WH, Ramalanjaona GR, Bjornson HS.
Bacterial adherence to endothelial-seeded polytetrafluoroethylene grafts.

Surgery 1985;98:816-23.

Rosenman J, Pearce W, Kempczinski R.

Bacterial adherence to vascular grafts after in vitro bacteremia.

J Surg Res 1985;38:648-655.

Ross DN.

Homograft replacement of the aortic valve.

Lancet 1962;2:487.

Ross DN, Sommerville J.

Correction of pulmonary atresia with a homograft aortic valve.

Lancet 1966;2 :1446.

Ross DN.

Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft.

Lancet 1967;2(523): 956-958.

Ross DN.

Aortic root replacement with a cardiac allograft. The infected aortic root.

In Yankah, R Hetzer, DC Miller, et al. (Eds) Cardiac Valve Allografts 1962-1987. Steinkopff Verlag Darmstadt, Springer Verlag, New York, 1988, 167.

Rokitansky CF.

Handbuch der Pathologischen Anatomie. 2. Ausgabe, Braumüller's Hofbuchhandlung, Wien 1844.

Russel WL, Bard R, Krahwinkel DJ, Burns RP.

A comparison of graft infectability of Dacron versus PTFE in the canine model.

In: Skotnicki SH BFGM Reinaerts H.H.M., ed. Recent Advances in Vascular Grafting. Gerrards Cross, Buckinghamshire, England: System 4 Associates, 1984:220-225.

Samson RH, Veith FJ, Janko GS, Gupta SK, Scher LA.

A modified classification and approach to the management of infections involving peripheral arterial prosthetic grafts.

J Vasc Surg 1988; 8: 147-153.

Santini C, Baiocchi P, Venditti M, Brandimarte C, Tarasi A, Rizzo L, Speziale F, Fiorani P, Serra P.

Aorto-femoral graft infections: a clinical and microbiological analysis.

J Infect 1993;27:17-26.

Schafer PW, Hardin CAA.

The use of temporary polythene shunts to permit occlusion, resection and frozen homologous graft replacement of vital vessel segments.

Surgery 1952;31:186-199.

Schmitt DD, Bandyk DF, Pequet AJ, Towne JB.

Bacterial adherence to vascular prosthesis. A determinant of graft infectivity.

J Vasc Surg 1986;3, 732-740.

Schmitt DD, Seabrook Gr, Bandyk DF, TowneJB.

Graft excision and extra-anatomic revascularization: the treatment of choice for septic aortic prosthesis.

J Cardiovasc Surg 1990; 31: 327-32.

Schmitz-Rixen T, Megerman J, Colvin RB, Williams AM, Abott WM.

Immunosuppressive treatment of aortic allografts.

J Vasc Surg 1988;7:82-92.

Schramel RJ, Creech O.

Effects of infection and exposure on synthetic arterial prostheses.

Arch Surg 1959;78:271-278.

Schwenzer KJ, Wang CH, Anhalt JP.

Automated fluorescence polarization immunoassay for monitoring vancomycin.

Ther. Drug. Monit 1983;5:341-345.

Seabroock, GR.

Pathobiology of Graft infections.

In: Rutherford RB (Ed.), Seminars in Vascular Surgery, Saunders, Philadelphia, 1990:77-80.

Seeley SF, Hugues CW, Cook FN, Elkin DC.

Traumatic arteriovenous fistulas and aneurysms in war wounded.

Am J Surg 1952;83:471-479.

Seymour EQ.

Aortooesophageal fistula as a complication of aortic prosthetic graft.

Am J Roentgenol 1978;131:160-161.

Shah PM, Ito K, Clauss RH, Babu SC, Reynolds BM, Stahl WM.

Expanded microporous polytetrafluoroethylene (PTFE) grafts in contaminated wounds: experimental and clinical study.

J Trauma 1983; 23: 1030-1033.

Sharp WJ, Hoballah JJ, Mohan CR, Kresowik TF, Martinasevic M, Chalmers RT, Corson JD.

The management of the infected aortic prosthesis: a current decade of experience.

J Vasc Surg 1994;19:844-850.

Shaw RS, Wheelock F.

Blood vessel grafts in the treatment of chronic occlusive disease in the femoral artery.

Surgery 1955;37: 94-104.

Shaw RS, Baue AE.

Management of sepsis complicating arterial reconstructive surgery.

Surgery 1963;53:75-86.

Shenk JS, Ney AL, Tsukayama DT, Olson ME, Bubrick MP.

Tobramycin-adhesive in preventing and treating PTFE vascular graft infections.

J Surg Res 1989;47:487-492.

Shue WB, Worosilo SC, Donetz AP, Trooskin SZ, Harvey RA, Greco RS.

Prevention of prosthetic infection with an antibiotic-bonded Dacron graft.

J Vasc Surg 1988;8:600-605.

Shumaker HBJr, King H.

Surgical management of rapidly expanding intrathoracic pulsating hematomas.

Surg Gynecol Obstet 1959;109:155-164.

Singh AK, Reimer R.

Subclavian flap repair after mycotic aneurysm of patch repair of coarctation.

J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 84: 911-916.

Siverhus DJ, Schmitt DD, Edmiston CE, Bandyk DF, Seabrook GR, Goheen MP, Towne JB.

Adherence of mucin and non-mucin producing staphylococci to preclotted and albumin coated velour knitted vascular grafts.

Surgery 1990;107:613-619.

Smith JD, Ogino H, Hunt D, Laylor RM, Rose ML, Yacoub MH.

Humoral immune response to human valve homografts.

Ann Thorac Surg 1995;60:127-130.

Sobinsky KR, Flanigan DP.

Antibiotic binding to polytetrafluoroethylene via glucosaminoglycan-keratin luminal coating. Surgery 1986;100:629-634.

Soyer R, Bessou JP, Bouchart F, Redonnet M, Mouton-Schleifer D, Arrignon.

Surgical Treatment of infected composite graft after replacement of ascending aorta.

Ann Thorac Surg 1994;58:425-428.

Sugarman B.

In-vitro adherence of bacteria to prosthetic vascular grafts.

Infection 1982;10:1-12.

Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ.

Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations.

J Vasc Surg 1993;17:357-370.

Svensson LG.

Thoracoabdominal graft infections.

In: Calligaro KD, Veith FJ (Eds.) Management of infected arterial grafts. St Louis, Quality Medical Publishing, 1994: 65-81.

Svensson LG, Crawford ES.

Cardiovascular and vascular disease of the aorta.

Saunders, Philadelphia:, 1996:126-52.

Swan H.

Aterial grafts.

Surg.Gynecol.Obst.1952; 94: 115-117.

Szilagyi DE, Overhulse PR.

Segmental aorto-iliac and femoral arterial occlusion. Treatment by resection and arterial graft replacement.

JAMA 1955;157:426-433.

Szilagyi DE, Shonnard CP, Lopez JL Smyth NPD.

The replacement of long and narrow arterial segments. An experimental study of heterografts and seamless woven nylon and Teflon prostheses.

Surgery 1956;40: 1043-1059.

Szilagyi DE, Whitcomb JG, Smith RF.

The causes of late failures in grafting therapy of peripheral occlusive arterial disease.

Ann Surg 1956; 144: 611-632.

Szilagyi DE, Mc Donald RT, Smith RF, Whitecomb JG.

Biologic fate of human arterial homografts.

Arch Surg 1957; 75: 506-527.

Szilagyi DE, Rodriguez FJ, Smith RF, Elliott JP.

Late fate of arterial allografts. Observation 6 to 15 years after implantation.

Arch Surg 1970; 101: 721-733.

Szilagyi DE, Smith RF, Elliott MP, Vrandecic MP.

Infection in arterial reconstruction with synthetic grafts.

Ann Surg 1972;176:321-333.

Taylor GW,

Arterial grafting for gangrene.

Ann R Coll Surg Engl 1962;31:168-186.

Threlkeld MG, Cobbs CG.

Infectious disorders of prosthetic valves and intravascular devices.

In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and Practice of infectious Diseases, 3rd ed. New York:Churchill Livingstone 1990, 711-713.

Tollefson DF, Bandyk DF, Kaebnick HW, Seabrook GR, Towne JB.

Surface biofilm disruption: enhanced recovery of microorganisms from vascular prostheses. Arch Surg 1987;122:38-43.

Torsello G, Sandmann W, Gehrt A, Jungblut RM.

In situ replacement of infected vascular prostheses with rifampin-soaked vascular grafts: early results.

J Vasc Surg 1993;17:768-73.

Turnipseed WD, Berkoff HA, Detmer DE, Acher CW, Belzer FO.

Arterial graft infections: Delayed vs. Immediate vascular reconstruction.

Arch Surg 1983;118:410-414.

Uehara K, Tomisawa Y, Matsuo K, Fukuchi S, Fujiwara T, Hashimoto A.

Surgical management of bleeding aortopulmonary fistula and removal of an infected graft.

J Cardiovasc Surg 1983;24:672-673.

Vasko JS, Raess DH, Williams TE Jr, Kakos GS, Kilman JW, Meckstroth CV, Cattaneo SM, Klassen KP .

Nonpenetrating trauma to the thoracic aorta.

Surgery 1977;82:400-6.

Vogt PR, von Segesser LK, Goffin Y, Niederhauser U, Genoni M, Kunzli A, Lachat M, Turina MI.

Eradication of aortic infections with the use of cryopreserved arterial homografts.

Ann Thorac Surg 1996;62:640-45.

Vogt PR, Turina MI.

Management of infected aortic grafts: Development of less invasive surgery using cryopreserved homografts.

Ann Thorac Surg 1999;67:1986-1989.

Vollmar JF.

Rekonstruktive Chirurgie der Arterien.

4. Aufl. Thieme, Stuttgart; New York ; 1996.

Volmar JF, Kogel H.

Aorto-enteric fistulas as postoperative complication.

J. Cardiovasc, Surg. 1987;28: 479-484.

Voorhees AB, Jarctski A, Blakemore AH.

The use of tubes constructed from Vinyon "N" clot in bridging arterial defects.

Ann Surg 1952;135:332.

Walker WE, Cooley DA, Duncan JM, Hallman GL, Ott DA, Reul GJ.

The management of aortoduodenal fistula by in situ replacement of the infected abdominal aortic graft.

Ann Surg 1987; 205: 727-32.

Warren R.

Experiences with reconstructive surgery of femoral artery in arteriosclerosis obliterans.

Arch Surg 1954;69: 582-593.

Warren R, Villavicencio JL.

Iliofemoropopliteal arterial reconstructions for arteriosclerosis obliterans.

N Engl J Med 1959;260:255-263.

Weber TR, Lindenauer SM, Miller TA, Salles CA, Ramsburgh S, Gleich P.

Focal infection of aortofemoral prostheses.

Surgery 1976; 79:310-312.

Weiss JP, Lorenzo FV, Campbell CD, Myerowitz RL, Webster MW.

The behavior of infected arterial prostheses of expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex).

J Thorac Cardiovasc Surg 1977; 73: 630-636.

White JV, Nessel CC, Whang K.

Differential effect of type of bacteria on peripheral graft infections.

In: Calligaro KD, Veith FJ, eds. Management of infected arterial grafts.

St. Louis: Quality Medical Publishing, 1994:25-42.

Wilson SE, Hermosillo CX, Parsa F, Gordon HE.

Experimental infection of Dacron and bovine grafts.

J Surg Res 1975;18:221-227.

Wilson SE, Wang S, Gordon HE.

Perioperative antibiotic prophylaxis against vascular graft infection.

Arch Surg 1977;70:68-71.

Wilson SE, VanWagenen PB, Passaro EJ.

Arterial infection.

Current Prob Surg 1978;15:85-89.

Wong RS, Champlin A, Temes RT, Wernly JA.

Aortooesophageal fistula after repair of descending aortic dissection.

Ann Thorac Surg 1996;62:588-590.

Yamamoto K, Noishiki Y, Mo M, Kondo J, Matsumoto A.

Unusual inflammation responses around a collagen-impregnated vascular prosthesis.

Artif Organs 1993;17:1010-1016.

Yeager RA, Moneta GL, Taylor LM , Harris EJ, McConnel DB, Porter JM.

Improving surgical and limb salvage in patients with aortic graft infection.

Am J Surg 1990; 159: 466-69.

Yeager RA, Porter JM.

Infections artérielles et prothétiques.

Ann Chir Vasc 1993;7:378-383.

Zilla PM, Deutsch M, Fasol R.

Endothelzellbeschichtung von Gefäßprothesen: Biologie kontra Mechanistik.

In: Maurer PC, Dörrler J, v. Sommoggy S. Gefäßchirurgie im Fortschritt –
Neuentwicklungen, Kontroversen, Grenzen, Perspektiven. Thieme, Stuttgart 1991, 123-
135.

Zühlke,HV, HarnossBM,. Septische Gefäßchirurgie,Ueberreuther, Wien 11988, S 12-23.

Zwischenberger JB, Shalaby TZ, Conti VR.

Viable cryopreserved aortic homograft for aortic valve endocarditis and annular abscesses.

Ann Thorac Surg 1989;48:365-9.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem hochverehrten Chef, Herrn Professor Dr. med. Roland Hetzer, der diese Arbeit auf vielfache Weise unterstützt und gefördert hat.

Je remercie Monsieur le Professeur Edouard Kieffer (Chef de Service de Chirurgie Général III, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris) et Monsieur le Professeur Olivier Goëau-Brissonnière (Chef de Service de Chirurgie Vasculaire et Endocrinienne, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt) de m'avoir confié le travail expérimental

Je remercie par ailleurs Monsieur le Professeur Patrick Bruneval (Chef de Service d'Anatomopathologie, Hôpital Broussais, Paris) pour son aide excellent à l'étude anatomopathologique.

Je remercie Dr. Véronique Leflon et Madame le Professeur Marie-Hélène Nicolas (Service de Bactériologie, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt) pour le support aux analyses microbiologiques.

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Klaus Borner und seiner Frau Ellen Borner (Institut für Klinische Chemie und Biochemie, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin) für die exzellente Durchführung der aufwendigen Vancomycinbestimmungen in den vitro-Untersuchungen.

Herrn H. Hasselbach und Frau A. Gaußmann aus der Grafikabteilung des Deutschen Herzzentrums Berlin danke ich für die Aufbearbeitung der Abbildungen und des fotografischen Materials.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, daß die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, den 29.06.2000

Dr.med. Christoph Knosalla